CAHIERS DES ECN

Collection sous la direction de G. Perlemuter, D. Montani, L. Perlemuter

Endocrinologie Diabétologie Nutrition

C. Buffet, C. Vatier



ECN +++

- Le cours synthétique
- Les sujets tombés depuis 15 ans
- Les liens transversaux
- Les zéros aux questions
- Les fiches *Dernier tour*

MASSON

Endocrinologie
Diabétologie
Nutrition

Chez le même éditeur

Dans la même collection

Cardiologie, par M. Gautier et D. Rosenbaum. 2010, 608 pages.
Chirurgie digestive – Chirurgie orthopédique, par I. Dagher, E. Dagher. 2007, 128 pages.
Dermatologie, par M. Bergis. 2006, 232 pages.
Gériatrie, par S. Moulias, O. Guérin, V. Peigne. 2008, 160 pages.
Gynécologie – Obstétrique, par A.-C. Donnadieu, C. Firtion. 2006, 416 pages.
Hématologie, par L. Karlin, T. Coman. 2009, 352 pages.
Hépato-gastro-entérologie, par K. Aziz, D. Bonnet, J.-M. Péron. 2009, 496 pages.
Maladies infectieuses et transmissibles, par L. Epelboin, J. Macey. 2009, 496 pages.
Médecine légale – Médecine du travail – Pharmacologie, par M. Coffy, M. Bardou, F. Goirand, Ph. Lirussi. 2007, 272 pages.
Néphrologie, par P. Housset, A. Lévy, et C. Estournet. 2010, 324 pages.
Neurologie, 2e édition, par A. Bertrand, S. Epelbaum. 2009, 464 pages.
Ophtalmologie, par N. Pogorzalek, M. Labetoulle. 2008, 168 pages.
ORL – Stomatologie, par B. Théoleyre. 2009, 224 pages.
Pédiatrie, par C. Adam, E. Ecochard, S. Allali, K. Bouchireb, A. Cuinet, C. *Piquard*, coordonné par V. Gajdos. 2009, 640 pages.
Pneumologie, 2e édition, par D. Montani, C. Tcherakian. 2009, 320 pages.
Psychiatrie – Pédopsychiatrie, par J. Thuile, F. Rouillon. 2008, 368 pages.
Santé publique, 2e édition, par J. Rongère, M.-P. Tavolacci. 2009, 240 pages.
Urgences – Réanimation – Anesthésie, 2e édition par D. Osman, M.-P. Bonnet, K. Bouferrache, J. Josserand. 2010, 352 pages.
Urologie, 2e édition par l'Association Française d'Urologie (AFU) et l'Association Française des Urologues en Formation (AFUF). 2010, 296 pages.

Dans la *collection Carnets des ECN* :

Endocrinologie. Diabétologie, par A. Somogyi, C. Mathé et M.-L. Anciaux. 2006, 96 pages.

Dans la collection *Abrégés Connaissances et Pratique* :

Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques, par le Collège des Enseignants d'Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques. 2e édition à paraître, 2011.

Dans la collection *Réviser et s'entraîner en DCEM* :

Endocrinologie-Diabétologie, par G. Minot-Skurnik. 2004, 144 pages.

Autres ouvrages

Guide de thérapeutique, par L. Perlemuter, G. Perlemuter. 2010, 6e édition, 2272 pages.
Guide de thérapeutique – version ebook, par L. Perlemuter, G. Perlemuter. Document téléchargeable sur le site : www.elsevier-masson.fr

Collection sous la direction de

Gabriel Perlemuter
Professeur des universités
Praticien hospitalier
Service d'hépato-gastro-entérologie
Hôpital Antoine-Béclère
Faculté de médecine
Paris-Sud-11

David Montani
Chef de clinique des universités
Assistant hospitalier
Service de pneumologie
Hôpital Antoine-Béclère
Faculté de médecine
Paris-Sud-11

Léon Perlemuter
Professeur des universités

Endocrinologie Diabétologie Nutrition

Camille Buffet
Camille Vatier
Internes des hôpitaux de Paris en endocrinologie



ELSEVIER
MASSON



Maquette intérieure de Pascal Plottier

ISBN : 978-2-294-70179-5

Elsevier Masson SAS, 62, rue Camille-Desmoulins, 92442 Issy-les-Moulineaux cedex.
www.elsevier-masson.fr

Remerciements

Merci à :

Nos chefs de service et tous les endocrinologues que nous avons côtoyés pour nous avoir transmis leur savoir, le désir de le transmettre et pour leur formation.

Emmanuelle, pour ses relectures attentives, ses corrections indispensables et ses précieux conseils.

Nos parents, pour tout !

Manu, d'être notre meilleure publicité pour ce futur best seller !

Sans oublier, tous ceux qui nous ont supportées pendant la rédaction de cet ouvrage, pour leur courage et leur patience !

This page intentionally left blank

Avant-propos

Cette collection destinée à la préparation aux épreuves classantes nationales (ECN) tient compte du programme de DCEM2-DCEM4.

Cette collection suit un découpage par spécialité, chaque ouvrage traitant l'ensemble des items figurant au programme de la spécialité.

Nous avons souhaité rendre ces ouvrages **les plus synthétiques et les plus pratiques possibles**, pour faciliter le travail de mémorisation de l'étudiant :

– **synthétiques** : les auteurs, proches de la réalité des épreuves classantes nationales, ont privilégié **un style et une structure** qui permettent non seulement de lire et d'acquérir facilement les items mais aussi de retenir rapidement le contenu grâce à la fiche « Dernier tour » ;

– **pratiques** : chaque chapitre commence systématiquement par un encadré qui récapitule les objectifs de l'item, les liens transversaux, les conférences de consensus, les sujets tombés avec leur date et le résumé des Annales.

Par rapport aux ouvrages existants, des **innovations originales** ont été apportées :

– ***Pour comprendre***. Il s'agit d'une introduction expliquant les notions essentielles qui permettent de mieux appréhender l'item.



– ***Les conférences de consensus ou d'experts***. Elles font le point sur un problème d'actualité. Ces conférences sont importantes car elles font appel aux meilleurs spécialistes de la question, dont elles soulignent l'intérêt. Le consensus évite des attitudes différentes entre auteurs. La présence d'une conférence de consensus rend un sujet plus facilement « tombable » aux ECN car la correction est moins sujette à discussion.

Les conférences sont référencées pour qu'on puisse les consulter à part. Un encadré de l'énoncé et du contenu des conférences permet de les repérer aisément.

Ces conférences sont rappelées en début de chapitre et, s'il n'en existe aucune sur le sujet, cela est également précisé.



– ***Les items « tombés » au concours de l'Internat ou aux ECN au cours des quinze dernières années*** sont signalés face au texte concerné mais sont résumés avec leur énoncé et leurs questions en début de chapitre.

– ***Les liens transversaux*** renvoient aux ITEM qui traitent les mêmes sujets au sein du programme mais sous un angle différent. Ils sont signalés dans le texte mais sont également récapitulés en début de chapitre.

0 – ***Les zéros*** marquent la note nulle obtenue à l'ensemble de la question dans le cadre des dossiers des ECN en cas d'oubli de la notion ainsi signalée. Ils figurent à deux endroits : dans la marge, en regard du texte concerné pour qu'on puisse facilement les repérer et les compter, ainsi que dans la fiche « Dernier tour ».

– ***La fiche « Dernier tour »*** permet en un instant de se remémorer le contenu de l'item. Elle peut comporter un arbre décisionnel si cela est nécessaire.

– ***Les images***. Nous avons placé au fil du texte les images les plus caractéristiques, sachant qu'elles valent mieux qu'un long discours.

Telle qu'elle est, **cette collection est incontournable pour l'étudiant en médecine**. Nous souhaitons qu'elle devienne une référence pour le médecin.

Gabriel PERLEMUTER
David MONTANI
Léon PERLEMUTER

Table des matières

Diabétologie

Nutrition

This page intentionally left blank

Abréviations de l'ouvrage

AINS	anti-inflammatoires non stéroïdiens
AMIR	anomalies microvasculaires intrarétiniennes
ANC	apports nutritionnels conseillés
ALAT	alanine aminotransférase (TGP)
ARA II	antagonistes sélectifs des récepteurs AT1 de l'angiotensine II
ATS	antithyroïdiens de synthèse
AVC	accident vasculaire cérébral
AVK	antivitamine K
BAV2	bloc auriculoventriculaire du second degré
CBG	*cortisol binding globulin*
CNO	compléments nutritionnels oraux
CRH	*corticotropin-releasing hormone*
CT	cholestérol total
DET	dépense énergétique totale
DEXA	*dual-energy X-ray absorptiometry*, absorptiométrie biphotonique à rayons X
EAL	exploration d'une anomalie lipidique
FC	fréquence cardiaque
FLU	cortisol (= composé F) libre urinaire
FR	fréquence respiratoire
GAD	*glutamic acid decarboxylase*
GLP-1	*glucagon-like peptide 1*
GnRH	gonadotropin releasing hormone
HFE	*high Fe* (gène de l'hémochromatose)
HLP	Hormone lactoplacentaire
HGPO	hyperglycémie provoquée par voie orale
HTA	Hypertension artérielle
IA-2	*islet antigen number 2*
ICA	*islet cell antibody*
IDL	*intermediate density lipoprotein* (lipoprotéine de densité intermédiaire)
IEC	inhibiteur de l'enzyme de conversion
IGF	*insulin-like growth factor*
IMC	indice de masse corporelle
IM	intramusculaire
IVSE	intraveineux au pousse-seringue électrique
LADA	*latent autoimmune diabetes in adults*
LCD	*low calorie diet*
MIBG	méta-iodobenzylguanidine
MODY	*maturity onset diabetes in the young*, diabètes de la maturité du sujet jeune
NASH	*non alcoholic steatohepatitis*, stéatose hépatique non alcoolique
NEM	néoplasie endocrinienne multiple
NFS	numération-formule sanguine
3-MH	3-méthyl-histidine
MNA	*mini nutritional assessment®*
NRI	*nutritional risk index*
PAD	pression artérielle diastolique
PAS	pression artérielle systolique
PINI	*prognostic inflammatory and nutritional index*

PNNS	Plan National Nutrition Santé
PTH	*parathyroid hormone* (parathormone ou hormone parathyroïdienne)
PTHrp	PTH-*related peptide*
PTU	propylthiouracyle
RBP	*retinol binding protein* (protéine vectrice du rétinol)
RCF	rythme cardiaque fœtal
RCIU	retard de croissance intra-utérin
RD	rétinopathie diabétique
SA	semaines d'aménorrhée
SDHEA	sulfate de déhydroépiandrostérone
SGA	*subjective global assessment*
SIADH	syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique
T3L	fraction libre de la triiodothyronine
T4	thyroxine (tétraiodothyronine)
T4L	fraction libre de la thyroxine
TBG	*thyroxine binding globulin*
Tg	Triglycérides
TPO	thyroperoxydase
TRAK	*TSH rezeptor antikörpern*
TSHus	TSH, dosage ultrasensible
UH	unité Hounsfield
VEGF	*vascular endothelial growth factor*
VIH	virus de l'immunodéficience humaine
VLCD	*very low calorie diet*
VMA	acide vanilmandélique

Endocrinologie

This page intentionally left blank

ITEM 130

Hypertension artérielle secondaire

	Tour 1	Tour 2	Tour 3	Dernier tour
Date				

OBJECTIFS

- Expliquer l'épidémiologie, les principales causes et l'histoire naturelle de l'hypertension artérielle de l'adulte.
- Réaliser le bilan initial d'une hypertension artérielle de l'adulte.
- Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient.
- Décrire les principes de la prise en charge au long cours.

LIENS TRANSVERSAUX

TEM 27 Contraception.
ITEM 41 Troubles anxieux et troubles de l'adaptation.
ITEM 45 Addiction et conduites dopantes (…).
ITEM 55 Ménopause et andropause.
ITEM 56 Ostéoporose.
ITEM 127 Transplantation d'organes (…).
ITEM 129 Facteurs de risque cardiovasculaire et prévention.
ITEM 132 Angine de poitrine et infarctus myocardique.
ITEM 133 Accidents vasculaires cérébraux.
ITEM 134 Néphropathie vasculaire.
ITEM 158 Tumeurs du rein.
ITEM 174 Prescription et surveillance des anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens.
ITEM 176 Prescription et surveillance des diurétiques.
ITEM 187 Anomalie de la vision d'apparition brutale.
ITEM 188 Céphalée aiguë et chronique.
ITEM 195 Douleurs abdominales et lombaires aiguës chez l'enfant et chez l'adulte.
ITEM 197 Douleur thoracique aiguë et chronique.
ITEM 219 Troubles de l'équilibre acido-basique et désordres hydroélectrolytiques.
ITEM 220 Adénome hypophysaire.
ITEM 232 Dermatoses faciales : acné, rosacée, dermatite séborrhéique.
ITEM 233 Diabète sucré de type 1 et 2 de l'enfant et de l'adulte.
ITEM 241 Goitre et nodule thyroïdien.

ITEM 246 Hyperthyroïdie.
ITEM 248 Hypothyroïdie.
ITEM 250 Insuffisance cardiaque de l'adulte.
ITEM 252 Insuffisance rénale aiguë. Anurie.
ITEM 253 Insuffisance rénale chronique.
ITEM 264 Néphropathie glomérulaire.
ITEM 277 Polykystose rénale.
ITEM 285 Trouble de l'humeur. Psychose maniacodépressive.
ITEM 295 Amaigrissement.
ITEM 296 Aménorrhée.
ITEM 319 Hypercalcémie (avec le traitement).
ITEM 322 Mouvements anormaux.
ITEM 325 Palpitations.
ITEM 338 Trouble de l'érection.
ITEM 345 Vomissements du nourrisson, de l'enfant et de l'adulte (avec le traitement).



Sujets tombés au concours de l'Internat : 2003

- 2003 :

Une femme de 35 ans est hospitalisée pour une HTA de découverte récente. Un an plus tôt à la médecine du travail, la PA était normale. Parmi ses antécédents personnels, on note trois grossesses normales à l'âge de 22, 24 et 28 ans. Depuis l'âge de 29 ans, cette femme a un stérilet. Elle ne prend aucun médicament. Elle n'a pas d'antécédent familial. Elle pèse 59 kg pour 1,66 m. La PA est de 180/120 mmHg en position couchée après 10 minutes de repos. La PA est identique en position debout. Elle se plaint de crampes nocturnes. Elle a parfois des céphalées mais n'a pas de troubles digestifs. Le reste de l'examen clinique est normal.
Les examens biologiques montrent une fonction rénale normale et l'absence de signes en faveur d'une néphropathie, pas de leucocytose. Les autres examens biologiques montrent :

– dans le sang : sodium : 135 mmol/l ; potassium : 2,6 mmol/l ; chlore : 98 mmol/l ; bicarbonates : 30 mmol/l ; protides : 74 g/l ; globules rouges : 4 850 000/mm^3 ; hémoglobine : 140 g/l ;
– dans les urines : sodium : 180 mmol/24 heures ; potassium : 44 mmol/24 heures.

1) Pourquoi est-on d'emblée orienté vers l'origine rénale de cette hypokaliémie ? [*Kaliurèse.*]
2) Chez cette patiente, énumérez les causes possibles de l'association HTA et hypokaliémie.
3) Examens biologiques demandés pour confirmer ou éliminer les hypothèses énoncées ? Détaillez les conditions de réalisation des examens et les résultats attendus.
4) Examens à faire pour rechercher le retentissement de l'HTA ?
5) Anomalies pouvant être visibles à l'ECG ?
6) Expliquez l'augmentation des bicarbonates plasmatiques.
7) Sachant que la patiente a un poids stable, déterminez son apport alimentaire en sel. [*Natriurèse des 24 heures/17 = Apport en grammes de sel.*]

CONSENSUS

- Prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle, HAS, actualisation 2005. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/hta_patient_adulte_synthese.pdf

POUR COMPRENDRE…

- L'hypertension artérielle (HTA) est définie par :
  – une pression artérielle systolique (PAS) ≥ 140 mmHg ;
  – et/ou une pression artérielle diastolique (PAD) ≥ 90 mmHg.

- Les HTA d'origine endocrinienne sont rares mais doivent être diagnostiquées car :
  - l'HTA peut révéler une maladie potentiellement grave ;
  - il peut s'agir de causes curables d'HTA.
- Le dépistage d'une HTA secondaire n'est pas systématique devant toute HTA.
- Les principales causes d'HTA secondaire à connaître sont :
  - les causes endocriniennes :
    - l'hyperaldostéronisme primaire ;
    - le syndrome de Cushing ;
    - le phéochromocytome ;
    - l'acromégalie ;
    - les dysthyroïdies ;
  - les causes rénales :
    - les néphropathies ;
    - la sténose de l'artère rénale ;
  - les causes vasculaires : la coarctation de l'aorte ;
  - les causes iatrogènes :
    - la corticothérapie ;
    - la pilule œstroprogestative ;
    - les AINS ;
    - les dérivés de l'ergot de seigle ;
    - la ciclosporine ;
  - les causes toxiques :
    - l'alcool ;
    - l'intoxication à la réglisse.

I. DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

- Tout diagnostic d'HTA impose :
  - de dépister les autres facteurs de risque cardiovasculaire ;
  - d'identifier le retentissement sur les organes cibles ;
  - de mener une enquête étiologique ;
  - de ne pas méconnaître une HTA secondaire.



 **CONSENSUS**

Prise en charge des patients adultes atteints d'hypertension artérielle essentielle (HAS, 2005)

- Examens complémentaires recommandés dans le cadre du bilan initial :
  - l'interrogatoire et l'examen clinique du patient ;
  - des examens biologiques simples :
    - créatininémie, estimation du débit de filtration glomérulaire (formule de Cockroft et Gault ou MDRD) ;

- bandelette urinaire pour dépistage d'une protéinurie et/ou d'une hématurie (et quantification en cas de positivité) : à la recherche d'une maladie rénale ;
- kaliémie (sans garrot) : à la recherche d'une hypokaliémie, orientant vers plusieurs causes d'HTA secondaire.

■ Il est recommandé de chercher une HTA secondaire, si :
- l'évaluation initiale (interrogatoire, examen clinique, créatinine, bandelette urinaire, kaliémie) a fourni une orientation étiologique ;
- HTA chez le patient jeune (< 30 ans) ;
- HTA sévère d'emblée (≥ 180/110 mmHg) ;
- HTA s'aggravant rapidement ;
- HTA résistante, c'est-à-dire objectif tensionnel non atteint malgré un traitement associant au moins trois classes thérapeutiques :
  - dont un diurétique thiazidique, sauf en cas d'insuffisance rénale ;
  - à doses adéquates ;
  - avec une bonne observance.

■ Dans ces situations de recherche d'une HTA secondaire, les tests hormonaux nécessaires au diagnostic sont justifiés. Ils ne doivent pas être tous demandés à titre systématique mais selon l'orientation clinique et/ou biologique.

■ Les tests dynamiques doivent être confiés au spécialiste.

■ Les examens d'imagerie sont demandés après avoir obtenu la preuve diagnostique par les examens hormonaux, le cas échéant.

II. CAUSES ENDOCRINIENNES D'HYPERTENSION ARTÉRIELLE

A. Hyperaldostéronisme primaire

1. Physiopathologie

■ Les stéroïdes ayant une activité minéralocorticoïde (voir *fig. 255-1* ITEM 225) sont :
- l'aldostérone :
  - le minéralocorticoïde physiologique ;
  - hormone finale de la chaîne de synthèse des minéralocorticoïdes ;
  - exclusivement secrétée par la zone glomérulée de la corticosurrénale ;
- le cortisol, normalement rapidement dégradé en cortisone (par la 11-β-hydroxystéroïde déshydrogénase), ayant peu d'effet minéralocorticoïde ;
- la déoxycorticostérone et la corticostérone, sécrétées aussi par la zone fasciculée de la corticosurrénale.

■ L'aldostérone exerce principalement son action au niveau du tube rénal distal et du tube collecteur, après liaison à un récepteur minéralocorticoïde nucléocytoplasmique.

■ L'aldostérone entraîne :
- une réabsorption du sodium :
  - cette réabsorption distale du sodium ne porte que sur une faible fraction du sodium filtré par le glomérule (la plus grande part du sodium filtré est réabsorbée au niveau du tube proximal par un mécanisme non hormonal) ;
  - en cas d'hyperaldostéronisme et d'excès de réabsorption distale du sodium, l'expansion volémique créée entraîne une diminution de la réabsorption proximale du sodium ; ce phénomène compensatoire explique qu'il n'y ait

pas de rétention hydrosodée majeure et pas d'œdème dans les hyperaldostéronismes primaires;

– une excrétion du potassium :
  - l'excrétion du potassium dépend de l'aldostérone, mais aussi de la quantité de sodium parvenant au tubule distal;
  - en cas de régime hyposodé, il y a une forte réabsorption tubulaire proximale de sodium : la faible quantité de sodium parvenant au tube distal limite l'excrétion potassique;
  - inversement, l'excrétion potassique augmente en cas de régime hypersodé;

– une excrétion des ions H^+.

Régulation de l'aldostérone

La sécrétion d'aldostérone est régulée (*fig. 130-1*) par le système rénine-angiotensine.

- La rénine, secrétée par l'appareil juxtaglomérulaire, est l'enzyme permettant la conversion de l'angiotensinogène hépatique en angiotensine I.
- L'angiotensine I est elle-même transformée en angiotensine II par l'enzyme de conversion.
- L'angiotensine II stimule la sécrétion d'aldostérone.
- La sécrétion de rénine est elle-même :
  - stimulée par :
    - la chute du débit de perfusion rénale;
    - la diminution du flux sodé dans le tube distal;
    - les β-mimétiques;
  - inhibée par :
    - l'angiotensine II;
    - l'hormone antidiurétique (ADH);
    - l'augmentation du flux potassique;
    - les bêtabloquants.
- La sécrétion d'aldostérone est également stimulée par l'hypokaliémie (*fig. 130-1*).

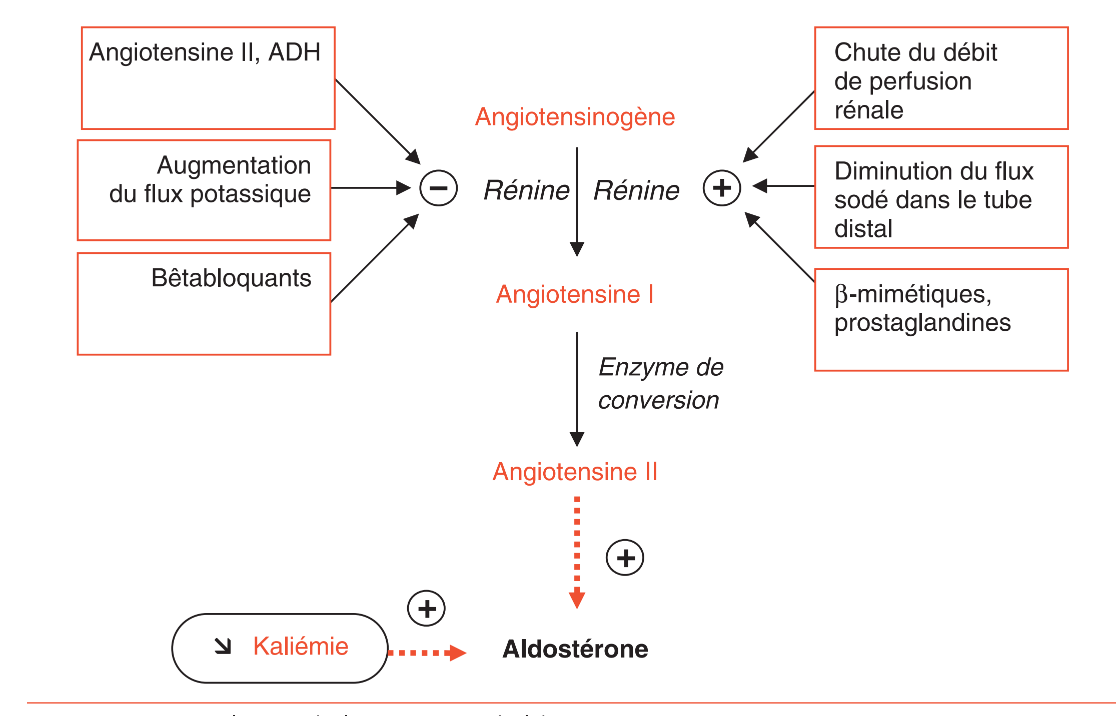


Fig. 130-1. Régulation de la sécrétion d'aldostérone.

2. Tableau clinico-biologique

Le tableau associe :

- une HTA, de degrés divers :
  - parfois modérée ;
  - parfois résistante (voir ci-après) ;
- une hypokaliémie (< 3,7 mmol/l) ITEM 219 :
  - avec kaliurèse conservée (> 40 mmol/24 heures), liée à l'augmentation de l'excrétion du potassium en rapport avec l'hyperaldostéronisme ;
  - avec alcalose métabolique (HCO_3^- > 27 mmol/l), liée à l'augmentation de l'excrétion des ions H^+ en rapport avec l'hyperaldostéronisme ITEM 219 ;
  - le plus souvent asymptomatique, parfois responsable de signes cliniques :
    - syndrome polyuro-dypsique ;
    - faiblesse musculaire ;
    - paresthésies, voire accès paralytiques ;
    - allongement du QT à l'ECG ;
  - pouvant être masquée par un régime sans sel (qui diminue l'excrétion rénale de potassium) ;
  - devant être vérifiée après arrêt d'un éventuel médicament hypokaliémiant et recharge en potassium ;
- une hypernatrémie modérée (Na^+ > 145 mmol/l) ou une natrémie normale haute (140 mmol/l < Na^+ < 145 mmol/l).

3. Étiologie

L'hyperaldostéronisme primaire peut être lié à :

- un adénome de Conn :
  - lésion surrénalienne bénigne, unilatérale, secrétant de l'aldostérone ;
  - de petite taille (< 2 cm) ;
  - ayant les caractéristiques scannographiques d'un adénome : densité spontanée le plus souvent inférieure à 10 UH ;
- une hyperplasie bilatérale des surrénales :
  - responsable d'une sécrétion anormale d'aldostérone par les deux surrénales ;
  - qui sont soit normales soit atteintes d'hyperplasie micronodulaire (nodules < 1 cm).

4. Démarche diagnostique

Le diagnostic d'hyperaldostéronisme primaire repose sur la mise en évidence d'une élévation de l'aldostérone plasmatique (en position couchée et en position debout), d'un effondrement de la rénine plasmatique (en position couchée et non stimulable en position debout) et d'une augmentation du rapport aldostérone/rénine.

Remarque : Il est possible de doser la rénine ou de mesurer l'activité rénine plasmatique (ARP) indifféremment.

Pour information : Les valeurs normales de :

- l'aldostérone :
  - en position couchée sont comprises entre 30 et 100 ng/ml [80–120 pmol/l] ;
  - en position debout sont comprises entre 80 et 200 ng/ml [220–550 pmol/l] ;

- la rénine :
  - en position couchée sont comprises entre 2 et 20 pg/ml ;
  - en position debout sont comprises entre 5 et 40 pg/ml.

Les conditions de ces dosages sont rigoureuses. Ils doivent être réalisés :

- en régime normosodé, dont on s'assure par une mesure conjointe de la natriurèse (entre 75 et 150 mmol/24 heures) ;
- après correction d'une éventuelle hypokaliémie ;
- après arrêt des médicaments interférant avec le système rénine-angiotensine :
  - spironolactone, 6 semaines avant les dosages ;
  - diurétiques, inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC), antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II), 2 semaines avant les dosages ;
  - bêtabloquants, 1 semaine avant les dosages ;
  - et en les remplaçant si besoin par :
    - des antihypertenseurs centraux ;
    - des inhibiteurs calciques ;
    - des alphabloquants ;
- en position couchée depuis une heure puis après une heure d'orthostatisme.

On réalise, une fois le diagnostic hormonal fait, une imagerie surrénalienne (TDM en première intention) à la recherche :

- d'un adénome de Conn :
  - lésion surrénalienne unilatérale ;
  - de petite taille (< 2 cm) ;
  - ayant les caractéristiques d'un adénome (densité spontanée inférieure à 10 UH le plus souvent) ;
- d'une hyperplasie bilatérale des surrénales, avec des images :
  - de surrénales normales ;
  - de surrénales épaisses et irrégulières, réalisant un tableau d'hyperplasie micronodulaire.

Remarque : Devant une hypokaliémie ITEM 219 (voir annexe 1), dans un contexte d'HTA, il faut :



- mesurer la kaliurèse des 24 heures pour distinguer :
  - les causes rénales d'hypokaliémie où la kaliurèse est conservée* (> 40 mmol/24 heures), donc inappropriée à l'hypokaliémie ;
  - les causes extra-rénales d'hypokaliémie où la kaliurèse est abaissée (< 40 mmol/24 heures), donc adaptée à l'hypokaliémie :
    - diarrhée ;
    - laxatifs ;
    - vomissements ;
- éliminer un surdosage en diurétiques hypokaliémiants ;
- doser l'aldostérone et la rénine dans les conditions rigoureuses vues ci-dessus, pour distinguer :
  - un hyperaldostéronisme primaire, où l'aldostérone est élevée et la rénine basse, lié à :
    - un adénome de Conn ;
    - une hyperplasie bilatérale des surrénales ;

– un hyperaldostéronisme secondaire, où l'aldostérone et la rénine sont élevées, lié à :
  - une sténose de l'artère rénale ITEM 134 ;
  - une insuffisance rénale chronique ITEM 253 ;

– un pseudo-hyperaldostéronisme, où l'aldostérone et la rénine sont basses, lié à :
  - une intoxication à la glycyrrhizine ;
  - un syndrome de Cushing.

5. Traitement

Classiquement, l'attitude thérapeutique proposée est :

- en cas d'adénome de Conn :
  – une exérèse chirurgicale cœlioscopique :
    - guérit l'HTA dans un tiers des cas ou en améliore le contrôle dans un tiers des cas ;
    - permet une correction de l'hypokaliémie plus constante ;
  – l'abstention chirurgicale est possible (il s'agit d'une tumeur bénigne) ;
- en cas d'hyperplasie bilatérale des surrénales, le traitement est médical et comprend :
  – le traitement de l'hypokaliémie ITEM 176 :
    - spironolactone ;
    - amiloride ;
    - éplérone (bloqueur sélectif de l'aldostérone), hors AMM ;
  – le traitement de l'HTA, avec nécessité d'associer plusieurs antihypertenseurs le plus souvent.

B. Phéochromocytomes

C'est une cause exceptionnelle d'HTA.

Néanmoins, ils doivent être dépistés précocement car :

- il s'agit d'une cause curable d'HTA ;
- ils peuvent être mortels à l'occasion d'une poussée hypertensive sévère, en raison de :
  – la survenue d'accidents vasculaires cérébraux ITEM 133 ;
  – la survenue d'œdème pulmonaire ITEM 250 ;
  – la survenue d'accidents coronariens ITEM 132 ;
  – morts subites à l'occasion d'une anesthésie ;
- ils sont parfois malins ;
- ils peuvent s'intégrer dans le cadre de syndromes familiaux, ce qui implique :
  – le dépistage des autres pathologies associées ;
  – une enquête familiale.

1. Physiopathologie

Les phéochromocytomes sont des tumeurs bénignes (90 % des cas) ou malignes (10 % des cas) secrétant des catécholamines, issues des cellules chromaffines (ou phéochromocytes) :

- de la médullosurrénale : on parle alors de phéochromocytomes ;

- ou extra-surrénales : on parle alors de paragangliomes.

Les catécholamines (*fig. 130-2*) sont produites à partir de la tyrosine par :

- la médullosurrénale ;
- le système nerveux sympathique.

Seule la médullosurrénale possède l'équipement enzymatique permettant la transformation de la noradrénaline en adrénaline.

Les produits de dégradation des catécholamines sont les métanéphrines et normétanéphrines, elles-mêmes transformées en acide vanilmandélique (VMA), éliminé dans les urines.

L'action des catécholamines s'effectue après liaison à des récepteurs spécifiques situés sur les tissus cibles. Ils sont de deux types, α- et β-adrénergiques.

Les catécholamines ont des effets multiples :

- cardiaques :
  - chronotrope positif ;
  - inotrope positif ;
- vasculaires :
  - vasodilatation avec hypotension orthostatique (médiée par les récepteurs β) ;
  - vasoconstriction (médiée par les récepteurs α) ;
- cutanées : sueurs ;
- pancréatiques :
  - diminution de la sécrétion d'insuline ;
  - majoration de la sécrétion de glucagon ;
- hépatiques : augmentation de la glycogénolyse ;
- adipocytaires : lipolyse ;

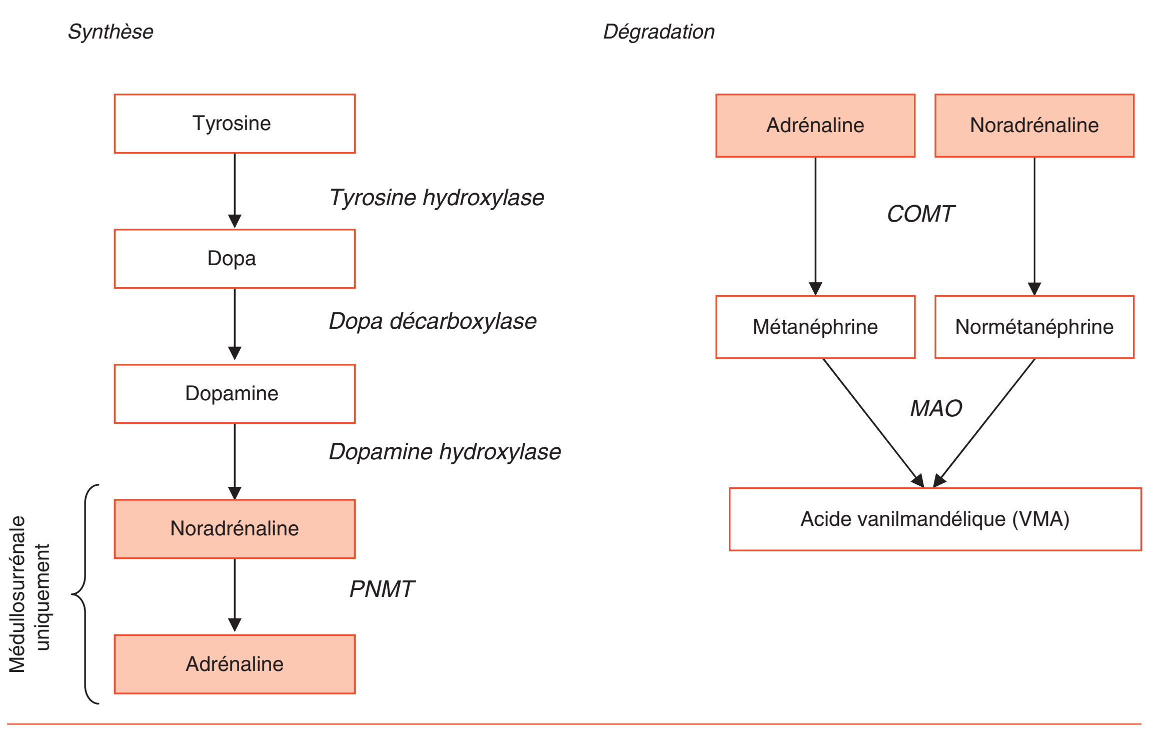


Fig. 130-2. Synthèse et dégradation des catécholamines.
PNMT, phényléthanolamine-N-méthyl transférase ; COMT, catéchol-O-méthyl transférase ; MAO, monoamine oxydase.

- métaboliques : augmentation de la calorigenèse ;
- intestinaux : diminution de la mobilité ;
- oculaires : mydriase.

Ces effets rendent compte des troubles observés en cas de phéochromocytomes.

2. Tableau clinique

Les manifestations cliniques sont très variables :

- d'un sujet à l'autre ;
- d'un moment à l'autre ;
- du type de sécrétion (sécrétion préférentielle d'adrénaline ou de noradrénaline).

Les phéochromocytomes peuvent être responsables de symptômes paroxystiques :

O
- les plus caractéristiques pouvant être déclenchés par la compression de la tumeur ;
- variables dans leur fréquence, leur durée, leur intensité ;
- associant :
  - des céphalées ITEM 188 ;
  - des palpitations ITEM 325 ;
  - des sueurs profuses ;
  - une pâleur ;
  - ± un refroidissement des extrémités, une anxiété ITEM 41, des tremblements ITEM 322, des vomissements ITEM 345, des troubles visuels ITEM 187, des douleurs abdominales ITEM 195 ou thoraciques ITEM 197.

Au cours de ces accès, la tension artérielle peut être très élevée.

O
Il faut penser à évoquer le diagnostic de phéochromocytome devant toute HTA avec des symptômes paroxystiques associant céphalées, palpitations et sueurs.

Les phéochromocytomes peuvent être responsables de symptômes chroniques :

- une HTA d'intensité variable, avec hypotension orthostatique caractéristique ;
- des signes d'hypermétabolisme :
  - amaigrissement ITEM 295 ;
  - thermophobie ;
- une intolérance au glucose, voire un diabète ITEM 233.

O
La tumeur est parfois théoriquement palpable au niveau de l'abdomen mais la palpation abdominale est contre-indiquée dans ce contexte en raison du risque de déclencher une poussée hypertensive.

Enfin, les phéochromocytomes peuvent être complètement asymptomatiques et ne sont diagnostiqués qu'à l'occasion du bilan d'une tumeur surrénalienne découverte fortuitement sur une imagerie réalisée pour une autre raison (« incidentalomes surrénaliens »). Le dépistage de ces phéochromocytomes doit être systématique devant tout incidentalome surrénalien.

3. Formes cliniques

Les phéochromocytomes (et paragangliomes) peuvent s'intégrer dans des syndromes familiaux :

- la néoplasie endocrinienne multiple de type 2 (NEM2) :
  - qui associe :
    - phéochromocytome (souvent bilatéral) ;
    - cancer médullaire de la thyroïde ITEM 241 ;
    - hyperparathyroïdie primaire ITEM 319 ;
  - il s'agit d'un syndrome de transmission autosomique dominante, lié à des mutations du proto-oncogène *RET* ;
  - le diagnostic de NEM2 a pour conséquence :
    - le dépistage systématique d'un phéochromocytome associé avant toute chirurgie pour un cancer médullaire de la thyroïde ; 0
    - le dosage systématique de la calcémie et de la calcitonine chez un patient atteint de phéochromocytome ;
    - la réalisation d'un arbre généalogique à la recherche d'antécédents familiaux ;
- la neurofibromatose de type 1, ou maladie de Recklinghausen :
  - qui associe essentiellement :
    - des taches café-au-lait ;
    - des neurofibromes cutanés et sous-cutanés ;
    - des hamartomes iriens ;
    - des phéochromocytomes ;
  - il s'agit d'un syndrome de transmission autosomique dominante lié à une mutation du gène suppresseur de tumeur *NF1* ;
- la maladie de von Hippel Lindau :
  - qui associe essentiellement :
    - des atteintes oculaires : hémangioblastomes rétiniens ;
    - des atteintes cérébrales : hémangioblastomes du cervelet ;
    - des atteintes pancréatiques : kystes pancréatiques ;
    - des atteintes rénales ITEM 158 : kystes rénaux, carcinome rénal à cellules claires ;
    - des phéochromocytomes ;
  - il s'agit d'un syndrome de transmission autosomique dominante lié à une mutation du gène suppresseur de tumeur *VHL* ;
- des syndromes avec paragangliomes et/ou phéochromocytomes familiaux isolés, liés à la mutation des gènes suppresseurs de tumeur *SDH B*, *C* ou *D*.

En pratique, le diagnostic de phéochromocytome impose la recherche d'un syndrome familial à l'aide d'un interrogatoire orienté sur les antécédents personnels et familiaux et d'un examen clinique ciblé.

Il existe également des formes malignes de phéochromocytomes (10 % des cas). Le diagnostic histologique de malignité est difficile à faire. C'est la survenue de métastases qui affirme la malignité.

4. Diagnostic

- Le dépistage du phéochromocytome n'est pas systématique en cas d'HTA.
- Le dépistage doit être fait :
  - en cas de signes cliniques évocateurs :
    - HTA paroxystique ± céphalées ITEM 188, palpitations ITEM 325, pâleur, sueurs ;

    - HTA résistante ;
    - HTA paradoxale pendant une anesthésie ;
  - systématiquement en cas :
    - d'incidentalome surrénalien ;
    - de prédisposition familiale (antécédent de NEM2, de syndrome de von Hippel Lindau, de neurofibromatose de type 1, de paragangliomes isolés héréditaires, de phéochromocytome).
- Le dépistage n'est pas indiqué en cas d'HTA isolée.
- Le dépistage du phéochromocytome repose sur le dosage :
  - des métanéphrines et des normétanéphrines urinaires des 24 heures (sur milieu acide), avec dosage simultané de la créatinine urinaire (pour évaluer la qualité du recueil urinaire des 24 heures considéré comme correct si la créatininurie est aux alentours de 10 mmol/24 heures) ;
  - des métanéphrines et des normétanéphrines plasmatiques ;
  - éventuellement des catécholamines (adrénaline, noradrénaline, dopamine) sanguines et urinaires des 24 heures (sur milieu acide), avec dosage simultané de la créatinine urinaire pour évaluer la qualité du recueil urinaire des 24 heures, si ces dosages sont disponibles.
- La mesure du VMA est moins fiable et n'est plus pratiquée.
- Il faut exclure dans les 8 jours précédant l'examen tous les médicaments pouvant interférer avec le métabolisme des catécholamines, comme :
  - les bêtabloquants ;
  - les antidépresseurs tricycliques.
- Les examens d'imagerie ne sont demandés qu'après la preuve biologique du phéochromocytome.
- Les examens de première intention sont :
  - la TDM abdominopelvienne sans et avec injection de produit de contraste, montrant :
    - un nodule surrénalien de densité spontanée > 10 UH ;
    - avec une prise de contraste hétérogène pour les grosses lésions ;
    - ± des calcifications pour les grosses lésions ;
  - l'IRM abdominopelvienne montrant une lésion surrénalienne hyperintense en T2.
- Les autres examens d'imagerie (scintigraphie à la MIBG, Octreoscan) sont du registre de la spécialité.

5. Traitement

Le traitement est chirurgical (avec examen histologique systématique de la pièce opératoire). L'ablation d'un phéochromocytome est une chirurgie à haut risque qui doit être réalisé en milieu spécialisé avec équipes médicale (pour la préparation préopératoire et la surveillance postopératoire), chirurgicale et anesthésique habituées à cette chirurgie.

C. Syndrome de Cushing

1. Physiopathologie

L'HTA secondaire à l'hypersécrétion de cortisol est liée au fait que le cortisol possède une activité minéralocorticoïde importante. En situation normale, le cortisol est rapidement dégradé en cortisone (par la 11-β-hydroxystéroïde déshydrogénase), ayant peu d'effet minéralocorticoïde *(fig. 130-1)*. Cependant, en cas d'excès de cortisol, les capacités de la 11-β-hydroxystéroïde déshydrogénase sont dépassées et le cortisol peut exercer son effet minéralocorticoïde.

Pour comprendre les méthodes permettant de diagnostiquer un hypercortisolisme, il faut savoir que :

- le taux de cortisol plasmatique est :
  - maximal à 8 h (le plus souvent compris entre 8 et 30 μg/dl) ;
  - minimal à minuit (inférieur à 5 μg/dl) ;
- en l'absence de pathologie, la prise de fortes doses de corticoïdes freine la production endogène de cortisol par l'hypophyse. Ceci est à la base du test de freinage (freinage minute) utilisé pour le diagnostic d'hypercortisolisme. La dexaméthasone (ayant un effet glucocorticoïde 30 fois supérieur à celui du cortisol), qui n'est pas reconnue lors du dosage du cortisol, est utilisée pour ce test.

Remarque : le cortisol circule dans le sang lié à une protéine porteuse, la CBG (*cortisol binding globulin*). La concentration de CBG augmente dans plusieurs situations, notamment en cas d'hyperœstrogénie (grossesse, pilule œstroprogestative). Le taux de cortisol plasmatique est faussement élevé dans toutes ces situations où la CBG augmente. Chez la femme enceinte ou sous pilule œstroprogestative, le taux de cortisol plasmatique n'est donc pas interprétable. En revanche, le cortisol salivaire ou le cortisol urinaire sont libres et ne sont donc pas influencés par les taux de CBG.

2. Étiologie

On distingue les syndromes de Cushing ACTH-dépendants des syndromes de Cushing ACTH-indépendants.

a) Syndromes de Cushing ACTH-dépendants

Ils peuvent être dus à :

- une maladie de Cushing ITEM 220 : le plus souvent liée à un microadénome hypophysaire corticotrope, plus rarement à un macroadénome, responsable d'une sécrétion autonome d'ACTH ;
- un syndrome ectopique de sécrétion d'ACTH :
  - cause rare de syndrome de Cushing ;
  - lié à une sécrétion d'ACTH par une tumeur carcinoïde le plus souvent bronchique.

b) Syndromes de Cushing ACTH-indépendants

Ils peuvent être dus à :

- un adénome surrénalien :
  - tumeur bénigne ;
  - de taille < 4 cm le plus souvent ;

- un corticosurrénalome :
  - tumeur maligne de la corticosurrénale ;
  - de très mauvais pronostic ;
  - de grande taille (classiquement supérieure à 4 cm) ;
  - se manifestant par un hypercortisolisme :
    - isolé ;
    - ou associé à une hyperandrogénie ou à une sécrétion anormale de précurseurs de la stéroïdogenèse (DOC, composé S) en raison de blocs enzymatiques intratumoraux (il s'agit ici de blocs acquis, contrairement aux blocs enzymatiques congénitaux comme le bloc en 21-hydroxylase responsable d'une hyperplasie bilatérale congénitale des surrénales. Ces blocs sont liés à une mauvaise différenciation du tissu tumoral).

Les autres causes de syndromes de Cushing ACTH-indépendants sont exceptionnelles.

3. Tableau clinico-biologique

Le tableau clinique associe :

- des signes d'hypercatabolisme (signes spécifiques) :
  - cutané :
    - fragilité cutanée, retard de cicatrisation ;
    - ecchymoses au moindre choc ;
    - vergetures pourpres, larges, verticales, siégeant sur l'abdomen, la racine des cuisses et des bras et les seins ;
    - érythrose faciale ;
  - musculaire : amyotrophie proximale et signe du tabouret ;
  - osseux (ostéoporose trabéculaire) ITEM 56 ;
- une prise de poids (signe sensible) :
  - répartition facio-tronculaire ;
  - visage bouffi ;
  - bosse de bison (au niveau de la nuque) ;
  - comblement des creux sus-claviculaires ;
- des signes d'hyperandrogénie :
  - hirsutisme ;
  - hyperséborrhée, acné ITEM 232 ;
- des troubles gonadiques (par insuffisance gonadotrope fonctionnelle secondaire à l'hypercortisolisme) :
  - troubles des règles chez la femme ITEM 296 ;
  - baisse de la libido et trouble de l'érection chez l'homme ITEM 338 ;
- des complications :
  - HTA (signe sensible) ;
  - diabète sucré secondaire à l'hypercortisolisme, ou de type 2 révélé ou aggravé par l'hypercortisolisme (signe sensible) ITEM 233 ;
  - troubles psychiatriques variables :
    - anxiété, irritabilité ITEM 41 ;
    - parfois dépression ou tableau délirant ITEM 285.

Les signes biologiques fréquemment rencontrés sont :

- une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles (par démargination des leucocytes) ;
- une hypokaliémie (liée à l'action minéralocorticoïde du cortisol) ITEM 219 ;
- une hyperglycémie ou seulement une intolérance au glucose (le cortisol stimule la néoglucogenèse et induit une insulinorésistance) ITEM 233 ;
- une hypertriglycéridémie (par augmentation de la synthèse hépatique des triglycérides) ITEM 129 ;
- une hypercholestérolémie (par augmentation de la synthèse hépatique des VLDL, LDL et HDL) ITEM 129.

4. Démarche diagnostique

- Elle consiste à affirmer, en premier, l'hypercortisolisme.
- Les examens permettant d'affirmer l'hypercortisolisme sont :
  - le dosage du cortisol libre urinaire des 24 heures (avec dosage simultané de la créatininurie pour évaluer la qualité du recueil urinaire) sur plusieurs jours consécutifs (car la sécrétion peut être fluctuante d'un jour à l'autre) ;
  - le freinage minute :
    - qui consiste à prendre deux comprimés de dexaméthasone (*Dectancyl*, corticoïde de synthèse qui n'est pas reconnu par le dosage du cortisol) à 0,5 mg, à minuit ;
    - puis à doser le cortisol sanguin le lendemain à 8 h, au laboratoire ;
    - le test est dit négatif et est donc pathologique si le cortisol reste élevé (> 2 voire 1,8 ng/ml pour certains) ;
  - la mise en évidence d'une perte du rythme nycthéméral du cortisol : le dosage du cortisol plasmatique (lors d'une hospitalisation) ou salivaire (lors d'une hospitalisation ou en ambulatoire) à minuit est paradoxalement élevé (cortical plasmatique > 5 µg/dl).
- L'hypercortisolisme établi, il faut doser l'ACTH pour distinguer :
  - l'hypercortisolisme ACTH-dépendant : l'ACTH est augmentée ou normale (donc inadaptée à un excès de cortisol). Les deux étiologies possibles sont :
    - un adénome hypophysaire corticotrope, ou maladie de Cushing ITEM 220 ;
    - une sécrétion ectopique d'ACTH par une tumeur carcinoïde, le plus souvent bronchique ;
  - l'hypercortisolisme ACTH-indépendant : l'ACTH est effondrée ; l'hypercortisolisme est d'origine surrénalienne (adénome, corticosurrénalome).
- Les examens d'imagerie demandés sont :
  - en cas de syndrome de Cushing ACTH-dépendant ITEM 220 :
    - une IRM hypophysaire en séquence T1, T1 + gadolinium et T2, avec des coupes frontales, sagittales et coronales ;
    - une TDM thoraco-abdominale à la recherche d'une tumeur carcinoïde ;
  - en cas de syndrome de Cushing ACTH-indépendant : une TDM surrénalienne sans et avec injection de produit de contraste à la recherche d'une lésion surrénalienne, en faisant préciser :
    - la taille de la lésion ;

  - sa densité spontanée ;
  - son comportement après injection de produit de contraste.
- La suite de la prise en charge est du domaine de la spécialité.

5. Traitement

- Il est du ressort du spécialiste.
- Le traitement est étiologique dès que possible :
  - exérèse chirurgicale d'un adénome hypophysaire (± radiothérapie hypophysaire) ;
  - exérèse chirurgicale d'une tumeur carcinoïde ;
  - surrénalectomie unilatérale pour une lésion surrénalienne d'allure bénigne (adénome) ;
  - tumorectomie la plus complète possible (surrénalectomie et exérèse des organes de voisinage) pour une lésion surrénalienne d'allure maligne.
- Si le traitement étiologique n'est pas possible, les traitements permettant de contrôler l'hypercortisolisme sont :
  - les traitements médicaux :
    - l'Op'DDD ou mitotane ;
    - le kétokonazole ;
    - la métopirone ;
  - la surrénalectomie bilatérale, exceptionnellement.

D. Autres causes endocriniennes

1. Acromégalie ITEM 220

- L'acromégalie est liée à une hyperproduction de GH par un adénome hypophysaire.
- L'HTA est 2 à 3 fois plus fréquente que dans la population générale.
- Elle régresse inconstamment avec le traitement de la maladie.
- Le diagnostic hormonal repose sur :
  - un dosage d'IGF-1 ;
  - un dosage de la GH sous hyperglycémie provoquée par voie orale.

2. Dysthyroïdie

- Hyperthyroïdie ITEM 246 :
  - elle est responsable d'une augmentation de la tension artérielle systolique par augmentation du débit cardiaque ;
  - l'HTA régresse inconstamment avec le traitement de la maladie ;
  - le diagnostic hormonal repose sur le dosage de la TSH.
- Hypothyroïdie ITEM 248 :
  - elle est exceptionnellement responsable d'une HTA diastolique ;
  - le diagnostic hormonal repose sur le dosage de la TSH.

3. Hyperparathyroïdie ITEM 319

- L'HTA régresse inconstamment avec le traitement de la maladie.
- Le diagnostic biologique et hormonal repose sur l'association :
  - d'une calcémie élevée, d'une phosphorémie basse, d'une calciurie des 24 heures élevée ;
  - à une PTH élevée.

III. CAUSES IATROGÈNES ET TOXIQUES D'HYPERTENSION ARTÉRIELLE

A. Causes iatrogènes

1. Corticothérapie ITEM 174

- La corticothérapie est responsable d'une HTA avec tendance à l'hypokaliémie ITEM 219 par stimulation du récepteur minéralocorticoïde.
- La surveillance de la pression artérielle et de la kaliémie est systématique lors d'une corticothérapie au long cours. 0

2. Contraception œstroprogestative ITEM 27

- Elle est responsable d'une augmentation modérée de la pression artérielle liée à la stimulation de la synthèse hépatique de l'angiotensinogène et donc du système rénine-angiotensine par les œstrogènes de synthèse.
- La surveillance de la pression artérielle est systématique sous œstroprogestatif.
- Il est conseillé d'arrêter la contraception œstroprogestative en cas de survenue d'une HTA.

Remarque : Une HTA n'est pas une contre-indication au traitement hormonal substitutif ITEM 55.

3. Autres traitements

- AINS ITEM 174.
- Dérivés de l'ergot de seigle.
- Sympathomimétiques (vasoconstricteurs nasaux).
- Ciclosporine ITEM 127.

B. Causes toxiques

1. Intoxication à la glycyrrhizine

- La glycyrrhizine est contenue dans la réglisse :
  - pastis avec ou sans alcool ;
  - sucreries à la réglisse.
- Il s'agit d'un inhibiteur de la 11-β-hydroxystéroïde déshydrogénase qui transforme le cortisol (ayant un effet minéralocorticoïde) en cortisone (ayant peu d'effet minéralocorticoïde).
- Elle est responsable d'une HTA avec hypokaliémie.
- Les troubles cessent à l'arrêt de l'intoxication.

2. Alcool

Voir ITEM 45.

IV. CAUSES RÉNALES ET VASCULAIRES D'HYPERTENSION ARTÉRIELLE

A. Néphropathies

- Les éléments d'orientation en faveur d'une atteinte rénale sont :
  - des antécédents familiaux d'atteinte rénale ;
  - des antécédents personnels urologiques ;

– des symptômes urinaires (dysurie, par exemple);
– une anomalie à la bandelette urinaire (protéinurie et/ou hématurie microscopique);
– une notion de baisse du débit de filtration glomérulaire.

■ Les causes possibles sont :
– les néphropathies glomérulaires ITEM 264;
– les néphropathies vasculaires ITEM 134;
– la polykystose rénale ITEM 277;
– toutes les causes d'insuffisance rénale chronique ITEM 253 : la prévalence de l'hypertension augmente avec la progression de l'insuffisance rénale en raison de l'existence d'une rétention hydrosodée accompagnant la baisse du débit de filtration glomérulaire.

■ Le traitement devra s'attacher à contrôler la tension artérielle et la protéinurie, deux facteurs d'aggravation de l'insuffisance rénale, à l'aide de :
– bloqueurs du système rénine angiotensine : IEC, ARA II;
– en association à des diurétiques thiazidiques ou de l'anse (selon la fonction rénale) ITEM 176.

B. Sténose de l'artère rénale

Les deux causes de sténose de l'artère rénale ITEM 134 sont :

■ la sténose athéromateuse :
– terrain :
  • homme de plus de 45 ans;
  • facteurs de risque cardiovasculaire et atteintes athéromateuses multiples ITEM 129;
– les lésions sont proximales, souvent bilatérales;

■ la fibrodysplasie des artères rénales :
– terrain :
  • femme jeune (< 30 ans);
  • absence d'antécédents familiaux d'HTA secondaire;
– les lésions artérielles sont distales, « en collier de perle », souvent bilatérales.

Les éléments d'orientation en faveur d'une sténose de l'artère rénale sont :

■ une HTA diagnostiquée avant l'âge de 30 ans, en l'absence d'antécédents familiaux de pathologies responsables d'HTA secondaire, notamment chez la femme (évocateur de fibrodysplasie);

■ une HTA diagnostiquée après 55-60 ans chez un sujet athéromateux (en faveur d'une sténose de l'artère rénale athéromateuse) ITEM 129;

■ une HTA résistante aux traitements;

■ une HTA avec hypokaliémie (en raison de l'hyperaldostéronisme secondaire entraîné par la sténose) ITEM 129;

■ un terrain athéromateux ITEM 129 : coronaropathie, souffle carotidien, artériopathie des membres inférieurs (en faveur d'une sténose de l'artère rénale athéromateuse);

- œdème aigu du poumon récidivant avec fonction ventriculaire gauche normale ITEM 250 ;
- une insuffisance rénale chronique ITEM 253 sans protéinurie, ni hématurie ou insuffisance rénale aiguë ITEM 252 déclenchée par la prise d'IEC ou d'ARA II.

Les examens d'imagerie permettant le diagnostic sont :

- le Doppler des artères rénales ;
- la TDM spiralée des artères rénales avec injection de produit de contraste ;
- l'angio-IRM des artères rénales.

Les traitements possibles sont :

- l'angioplastie transluminale percutanée ;
- les traitements chirurgicaux :
  - le pontage aorto-rénal ;
  - ou la réimplantation artérielle ;
- les traitements médicaux antihypertenseurs.

C. Coarctation de l'aorte

- La coarctation est une sténose congénitale de l'isthme de l'aorte située près de l'artère subclavière gauche.
- Les éléments d'orientation sont :
  - une HTA diagnostiquée chez un enfant ou un adulte jeune ;
  - une abolition des pouls fémoraux ;
  - ± un souffle systolique en regard de la sténose.
- Le diagnostic repose sur l'angio-IRM.
- Le traitement est chirurgical.

Fiche Dernier tour

Hypertension artérielle secondaire

■ Bilan minimum devant toute HTA :
– examen clinique et interrogatoire ;
– examens biologiques :
• créatininémie et estimation du débit de filtration glomérulaire (formule de Cockroft et Gault) ;
• bandelette urinaire : dépistage d'une protéinurie et/ou d'une hématurie ;
• kaliémie (sans garrot).

■ Recherche d'une HTA secondaire, si :
– l'évaluation initiale (interrogatoire, examen clinique, créatinine, bandelette urinaire, kaliémie) a fourni une orientation étiologique ;
– HTA chez le patient jeune (< 30 ans) ;
– HTA sévère d'emblée (≥ 180/110) ;
– HTA s'aggravant rapidement ;
– HTA résistante (objectif tensionnel non atteint malgré un traitement associant au moins trois classes thérapeutiques dont un diurétique thiazidique, sauf en cas d'insuffisance rénale).

■ Les examens complémentaires nécessaires au diagnostic sont orientés selon la clinique et/ou la biologie. La démarche diagnostique est résumée dans les *figures 130-3 et 130-4*.

Tableau 130-I. Étiologie d'hypertension artérielle avec hypokaliémie

Hyperaldostéronisme primaire (aldostérone élevée et rénine basse) : – adénome de Conn – hyperplasie bilatérale des surrénales
Syndrome de Cushing : pseudo-hyperaldostéronisme (aldostérone et rénine basses)
Sténose de l'artère rénale : hyperaldostéronisme secondaire (aldostérone et rénine élevées)
Intoxication à la glycyrrhizine : pseudo-hyperaldostéronisme (aldostérone et rénine basses)

Tableau 130-II. Étiologie d'hypertension artérielle avec nodule surrénalien

Hyperaldostéronisme primaire par adénome de Conn
Syndrome de Cushing ACTH-indépendant : – adénome surrénalien – corticosurrénalome
Phéochromocytome

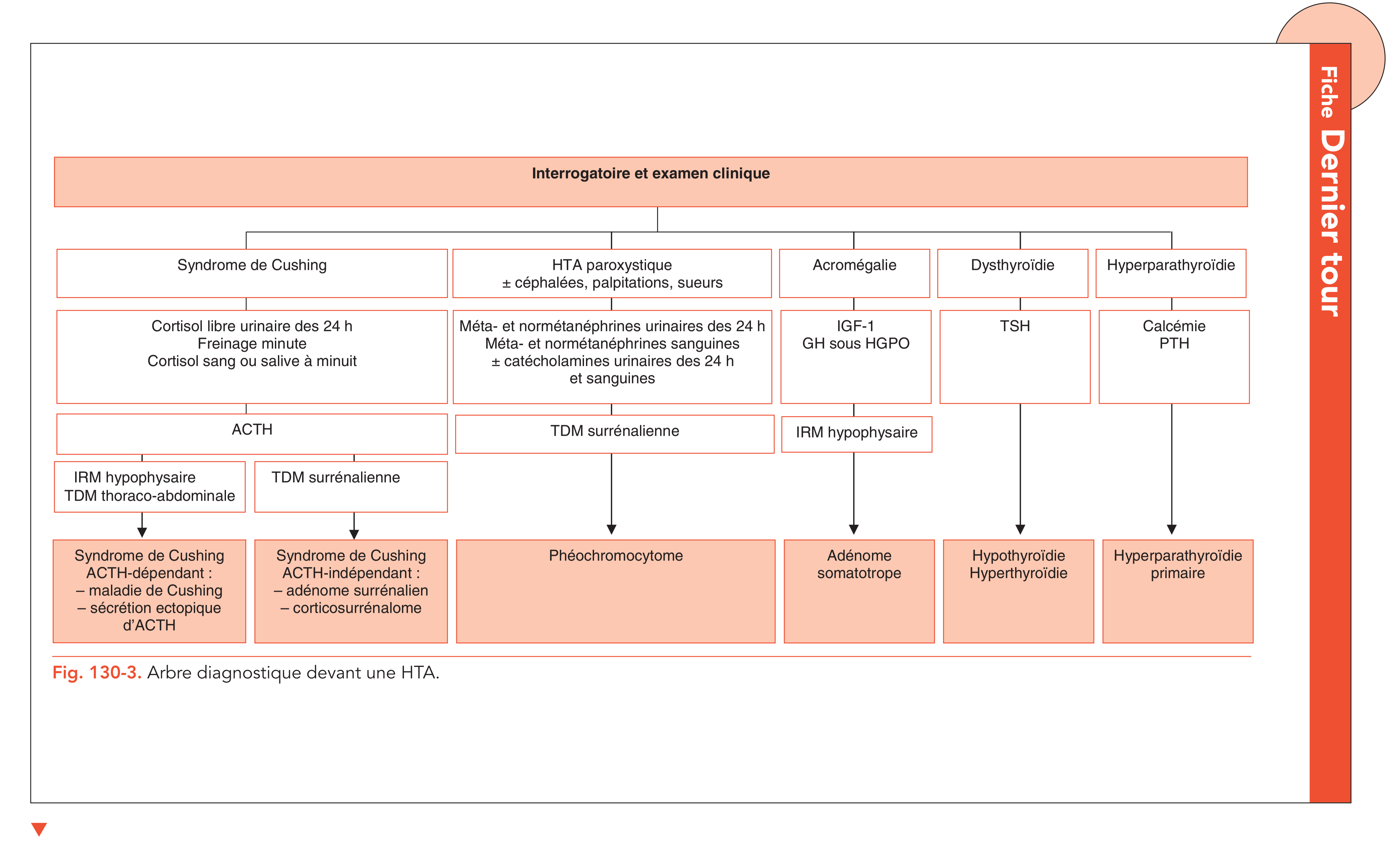


Fig. 130-3. Arbre diagnostique devant une HTA.

Fiche Dernier tour

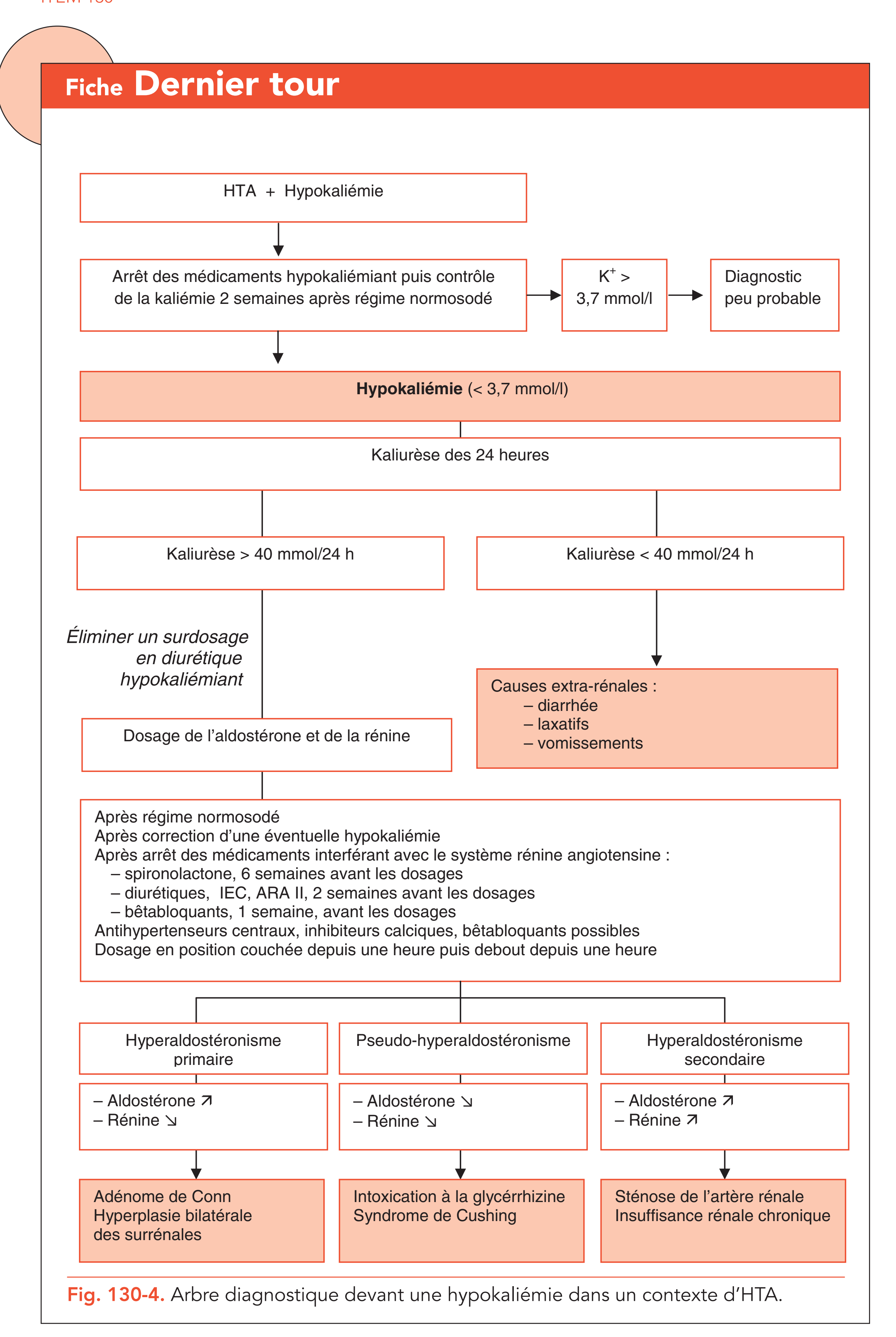


Fig. 130-4. Arbre diagnostique devant une hypokaliémie dans un contexte d'HTA.

ITEM 220

Adénomes hypophysaires

	Tour 1	Tour 2	Tour 3	Dernier tour
Date				

OBJECTIF

- Diagnostiquer un adénome hypophysaire.

LIENS TRANSVERSAUX

Orientation diagnostique et clinique

ITEM 29 Stérilité du couple : conduite de la première consultation.
ITEM 38 Puberté normale et pathologique.
ITEM 40 Sexualité normale et ses troubles.
ITEM 41 Troubles anxieux et troubles de l'adaptation.
ITEM 219 Troubles de l'équilibre acido-basique et désordres hydroélectrolytiques.
ITEM 232 Dermatoses faciales : acné, rosacée, dermatite séborrhéique.
ITEM 241 Goitre et nodule thyroïdien.
ITEM 279 Radiculalgie et syndrome canalaire.
ITEM 285 Trouble de l'humeur. Psychose maniacodépressive.
ITEM 290 Ulcère gastrique et duodénal. Gastrite.
ITEM 296 Aménorrhée.
ITEM 307 Douleur et épanchement articulaire.
ITEM 318 Hépatomégalie et masse abdominale.
ITEM 319 Hypercalcémie (avec le traitement).
ITEM 338 Trouble de l'érection.

Complications

ITEM 56 Ostéoporose.
ITEM 130 Hypertension artérielle de l'adulte.
ITEM 148 Tumeurs du côlon et du rectum.
ITEM 206 Hypoglycémie.
ITEM 233 Diabète sucré de type 1 et 2 de l'enfant et de l'adulte.
ITEM 250 Insuffisance cardiaque de l'adulte.
ITEM 255 Insuffisance surrénale.
ITEM 297 Anémie.

Diagnostic différentiel

ITEM 45 Addiction et conduites dopantes (…).
ITEM 160 Tumeurs du testicule.
ITEM 181 Iatrogénie. Diagnostic et prévention.

ITEM 248 Hypothyroïdie.

ITEM 253 Insuffisance rénale chronique.

ITEM 228 Cirrhose et complications.

ITEM 188 Céphalée aiguë et chronique.

ITEM 242 Hémochromatose.



Sujets tombés au concours de l'Internat et aux ECN : 2001, 2002, 2008

- 2001 :

Un homme âgé de 35 ans se plaint depuis 3 mois environ de céphalées rebelles, associées à une diplopie. L'interrogatoire retrouve également la notion d'une prise de poids depuis quelques mois et une diminution de la libido. L'acuité visuelle est 10/10 aux deux yeux sans correction. L'examen du champ visuel met en évidence une amputation temporale supérieure bilatérale associée à un élargissement des taches aveugles. L'examen du fond d'œil met en évidence un œdème papillaire bilatéral important. L'étude de l'oculomotricité révèle une parésie du nerf moteur oculaire externe droit (nerf abducens droit). La radiographie du crâne montre une selle turcique élargie dans le sens antéro-postérieur avec amincissement des parois.

1) Savoir caractériser un œdème papillaire.
2) Expliquer anatomiquement les altérations du champ visuel.
3) Caractériser la diplopie et préciser son mécanisme (hypertension intracrânienne *versus* compression du nerf VI).
4) Préciser le diagnostic. [*Macroadénome*.]

- 2002 :

Une patiente de 25 ans consulte pour aménorrhée persistant 4 mois après l'arrêt de la contraception œstroprogestative ; celle-ci a été arrêtée pour désir de grossesse. Les premières règles ont eu lieu à 14 ans, les cycles ont ensuite toujours été irréguliers et la contraception a été prescrite à l'âge de 17 ans pour « régulariser les cycles ». On note dans les antécédents un petit goitre régulier, non évolutif, connu depuis l'adolescence, non traité, des céphalées non explorées, dites migraineuses, nécessitant la prise d'antalgiques une à deux fois par mois. Parfois, la patiente dit présenter des épisodes de nausées qu'elle traite elle-même par antiémétiques.

À l'examen, poids de 52 kg pour une taille de 164 cm, stable depuis au moins 5 ans ; examen général sans particularité, si ce n'est le petit goitre ferme, pouls à 72/minute, pression artérielle 125/75 mm Hg, galactorrhée provoquée bilatérale. Devant cette suspicion d'hyperprolactinémie, un dosage hormonal est effectué et trouve une prolactine à 450 µg/l (normale < 27 µg/l chez la femme adulte).

1) Argument en faveur du prolactinome ?
2) Diagnostics différentiels pour l'étiologie de l'hyperprolactinémie ?
3) Explorations morphologiques et hormonales à réaliser pour évaluer la taille et le retentissement tumoral de l'adénome ?
4) Résultat attendu des explorations hormonales ? [*Insuffisance antéhypophysaire ou sécrétion mixte GH et prolactine*.]

Présence d'une quadranospie bitemporale et d'une diplopie dans le regard latéral vers la gauche.

1) Explication anatomique concernant le retentissement visuel ?

- 2008 :

Une femme âgée de 40 ans vous consulte pour une asthénie ressentie depuis environ six mois ; la patiente s'exprime difficilement, répond de manière partielle aux questions, succinctement, en quelques mots ; elle vous signale ne plus être réglée depuis 6 mois, ce qui semble coïncider avec sa fatigue. Elle a cessé de travailler depuis le début de la semaine. Elle a déjà consulté à plusieurs reprises dans le dernier trimestre. Dans les antécédents, on relève : une tentative de suicide il y a deux mois, survenue dans le contexte d'une séparation conjugale. La patiente vit à présent seule ; elle n'a pas eu d'enfants. Les dernières consultations ont mis en évidence des troubles du sommeil, avec un réveil vers 4 h du matin ayant conduit à une prescription de clomipramine (Anafranil®) qu'elle n'a que très peu pris. Elle a cependant gardé les médicaments : « ça pourrait servir » nous dit-elle. Enfin, la patiente se plaint d'une légère prise de poids, particulièrement au niveau du visage, qui s'est arrondi, ainsi qu'au niveau du cou. Elle a depuis peu un duvet sur les joues et une discrète pilosité au-dessus de la lèvre supérieure. À l'entretien, ce jour, elle exprime sa difficulté à vivre seule, dit qu'elle n'a plus de but dans la vie. Elle délaisse ses amies, ne ressent plus de plaisir à participer aux activités qu'elle faisait par le passé avec elles. Elle dit qu'elle « se sent nulle », « laide avec cette moustache qui la défigure ». Elle délaisse son appartement, se lamente sur l'absence d'avenir depuis sa séparation, ressent un grand vide dans sa vie surtout parce qu'elle « n'a pas su avoir une vie de couple enrichissante et n'a pas d'enfants ». Elle pense à la mort, surtout le matin au réveil. Elle a arrêté de travailler, du fait de la fatigue mais également parce qu'elle se sent inutile. Elle n'a pas de consommation alcoolique.

1) Diagnostic psychiatrique ? Arguments ? Facteur de risque suicidaire ?
2) Diagnostic du syndrome organique associé ? [*Syndrome de Cushing*.] Arguments ? Lien avec la pathologie psychiatrique ?
3) Examens pour confirmer le diagnostic ? [*Diagnostic positif : cortisol libre urinaire des 24 heures, test de freinage minute, cortisol à minuit. Diagnostic étiologique : ACTH*.]
4) Lien entre aménorrhée et syndrome de Cushing ? Diagnostics différentiels d'aménorrhée ?
5) Effets secondaires de l'Anafranil® ?

CONSENSUS

- Protocole national de diagnostic et de soins, ALD n° 31 – Syndrome de Cushing, HAS, septembre 2008.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-12/pnds_syndrome_de_cushing_version_web_051208.pdf

POUR COMPRENDRE…

- Les adénomes hypophysaires sont des tumeurs bénignes développées aux dépens de l'hypophyse.
- Par définition, on parle de :
  - microadénomes, pour des adénomes ≤ 10 mm ;
  - macroadénomes, pour des adénomes ≥ 10 mm.
- Les macroadénomes hypophysaires sont associés à des risques :
  - d'insuffisance antéhypophysaire ;
  - de retentissement visuel ;
  - d'envahissement des structures de voisinage.
- Le diagnostic d'adénome hypophysaire implique trois questions :
  - Est-il responsable d'une hypersécrétion hormonale unique (prolactine, FSH, LH, ACTH, GH) ou mixte (prolactine + GH) ?
  - S'il s'agit d'un macroadénome, a-t-il un retentissement sur les structures de voisinage ?

  Est-il responsable d'insuffisance de sécrétion hormonale ?
- Il existe deux types de tests hormonaux :
  - les tests de freinage, permettant de faire le diagnostic des hypersécrétions hormonales ;
  - les tests de stimulation, permettant de faire le diagnostic des insuffisances de sécrétion hormonale.
- Les adénomes hypophysaires peuvent être diagnostiqués dans trois circonstances principales :
  - un syndrome tumoral (céphalées, troubles visuels) ;
  - des signes d'hypersécrétion ou d'insuffisance hormonale ;
  - fortuitement, sur une imagerie cérébrale (TDM ou IRM) réalisée pour une autre raison.
- Quelles que soient les circonstances de découverte, il faut mener un triple bilan :
  - morphologique : réalisation d'une IRM hypothalamo-hypophysaire en coupe frontale, sagittale et coronale, avec des séquences T1, T2 et T1 + gadolinium ;
  - visuel, en cas de macroadénome arrivant au contact du chiasma optique : acuité visuelle, champ visuel de Goldman, fond d'œil ;
  - hormonal : recherche d'hypersécrétion et d'insuffisance.

I. ANATOMIE ET PHYSIOPATHOLOGIE

A. Anatomie de la région hypothalamo-hypophysaire

■ Il faut connaître l'anatomie de la région hypothalamo-hypophysaire (*fig. 220-1*).

■ Les figures 220-2 et 220-3 montrent une hypophyse saine en séquence T1 et T1 + gadolinium.

■ L'aspect en IRM d'une hypophyse saine est résumé dans le *tableau 220-I*.

■ Pour comprendre le retentissement visuel des adénomes hypophysaires, il faut connaître l'anatomie des voies optiques (*fig. 220-4*) :

– les volumineux adénomes hypophysaires à développement supra sellaire peuvent arriver au contact du chiasma optique, voire le comprimer et entraîner une amputation bilatérale du champ visuel ;

– les fibres optiques inférieures et internes desservant le champ visuel supérieur et temporal sont atteintes en premier, car elles sont les plus proches de la

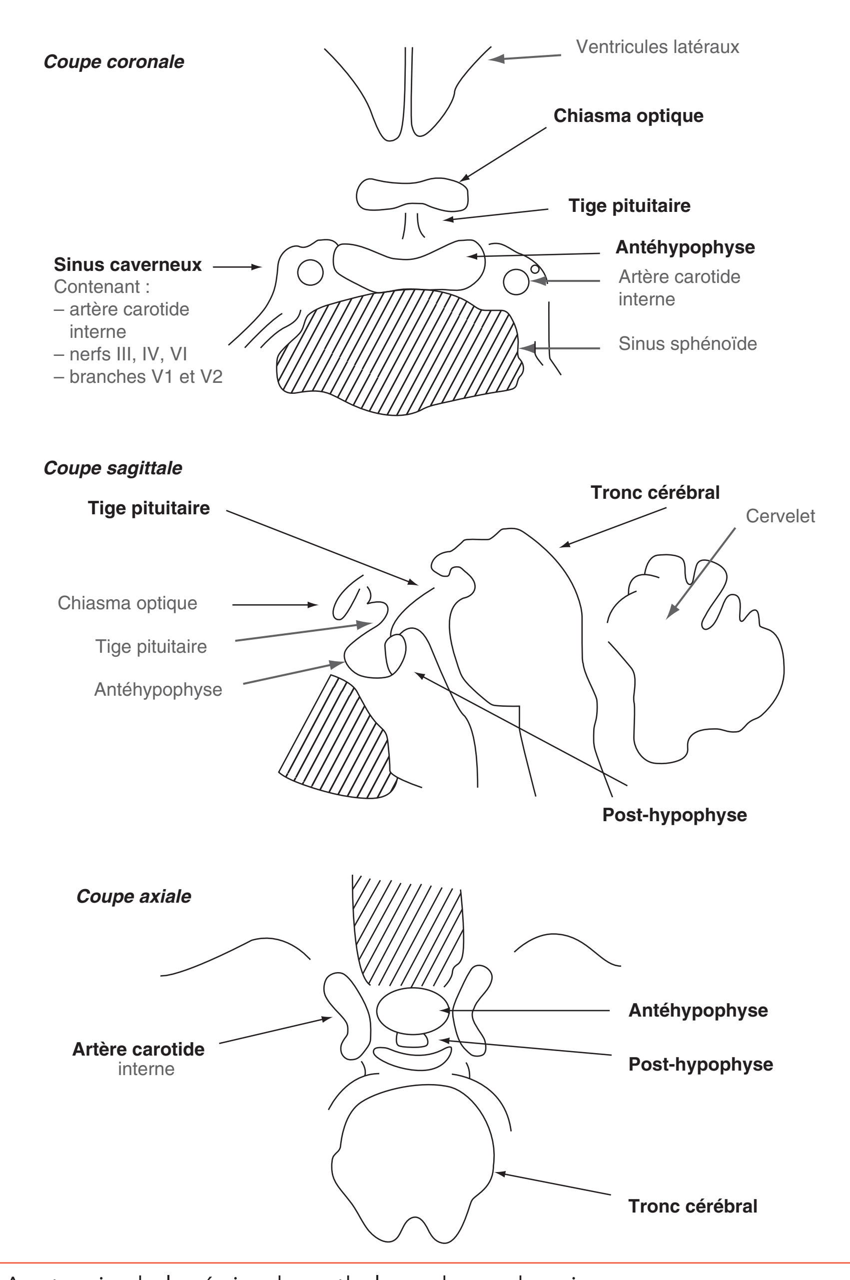


Fig. 220-1. Anatomie de la région hypothalamo-hypophysaire.
D'après *Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques*. CEEDMM, Masson, 2007 : p. 48.

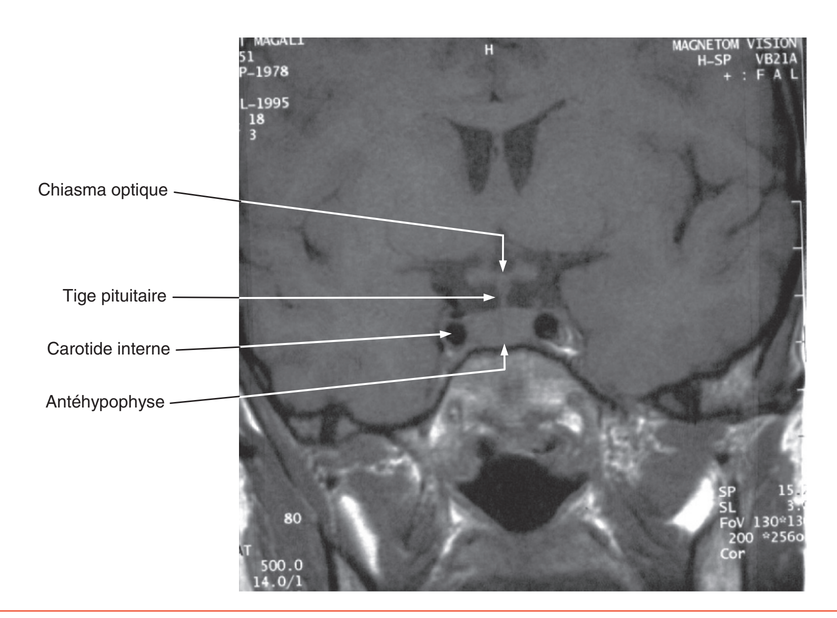


Fig. 220-2. IRM hypophysaire normale, séquence T1 sans injection de gadolinium, en coupe frontale.
Source : Cliché du Pr. Chanson, service d'endocrinologie, hôpital Bicêtre.

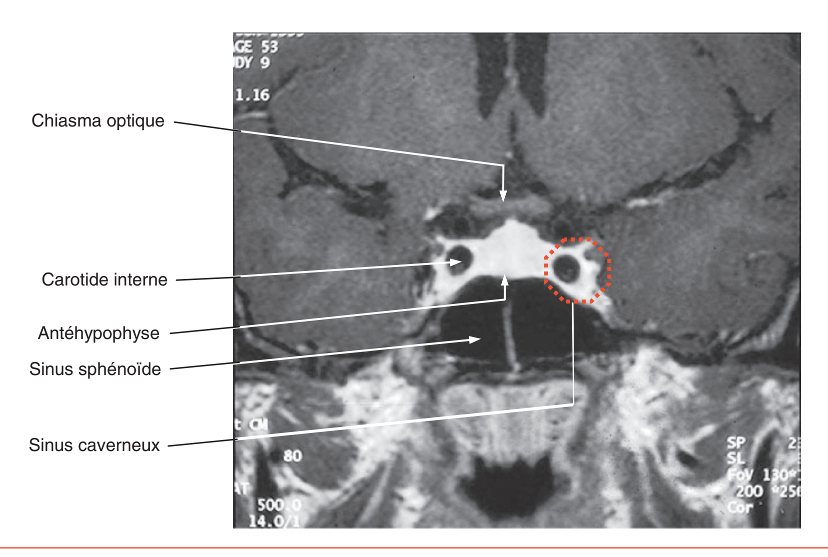


Fig. 220-3. IRM hypophysaire normale, séquence T1 avec injection de gadolinium en coupe frontale.
Source : Cliché du Pr. Chanson, service d'endocrinologie, hôpital Bicêtre.

Tableau 220-I. Aspect IRM d'une hypophyse saine

	Séquence T1	Séquence T2	Séquence T1 + Gadolinium
Antéhypophyse	Isosignal	Isosignal	Rehaussement homogène
Posthypophyse	Hypersignal		

loge hypothalamo-hypophysaire. L'atteinte visuelle la plus précoce est donc une quadranopsie bitemporale supérieure ;

– par la suite, survient une hémianopsie bitemporale ;

– les bandelettes optiques, voire les nerfs optiques, peuvent également être comprimés par de volumineux adénomes négligés.

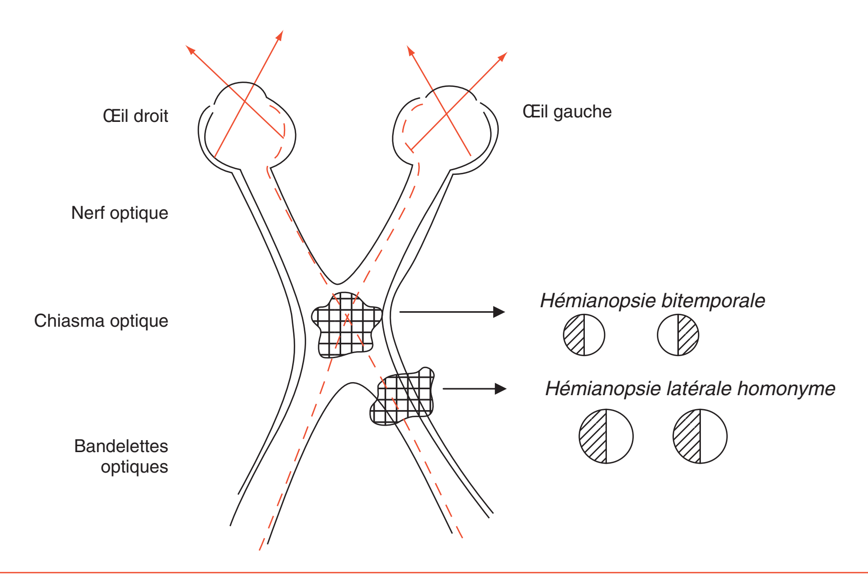


Fig. 220-4. Anatomie des voies optiques et retentissement visuel en fonction du niveau de l'atteinte.

- Pour comprendre les manifestations cliniques liées à un envahissement du sinus caverneux par un macroadénome, il faut retenir que ce sinus contient :
  - l'artère carotide ;
  - les nerfs oculomoteurs III, IV et VI ;
  - les branches V1 ophtalmique et V2 maxillaire supérieure du nerf trijumeau (rarement touchés).

B. Rôle de l'hypothalamus et de l'hypophyse

- Les sécrétions hormonales hypothalamo-hypophysaires et leur action principale sur les organes cibles sont résumées dans la *figure 220-5*.
- Les adénomes sont le plus souvent classés selon les sécrétions hormonales dont ils sont responsables. L'étude immunohistochimique de la pièce opératoire (si l'adénome est opéré) utilise des anticorps spécifiques dirigés contre les différentes hormones hypophysaires.
- On distingue ainsi les adénomes :
  - lactotropes, ou prolactinomes (prolactine^{+}) ;
  - gonadotropes (FSH^{+} et/ou LH^{+}), considérés souvent comme non sécrétants cliniquement ;
  - corticotropes (ACTH^{+}) ;
  - somatotropes (GH^{+}) ou mixtes (GH^{+} et prolactine^{+}) ;
  - thyréotropes (TSH^{+}).

II. ÉPIDÉMIOLOGIE

- Les adénomes hypophysaires représentent 10 % des tumeurs du système nerveux central.
- Les adénomes les plus fréquents sont :
  - les adénomes à prolactine et les adénomes non sécrétants ;

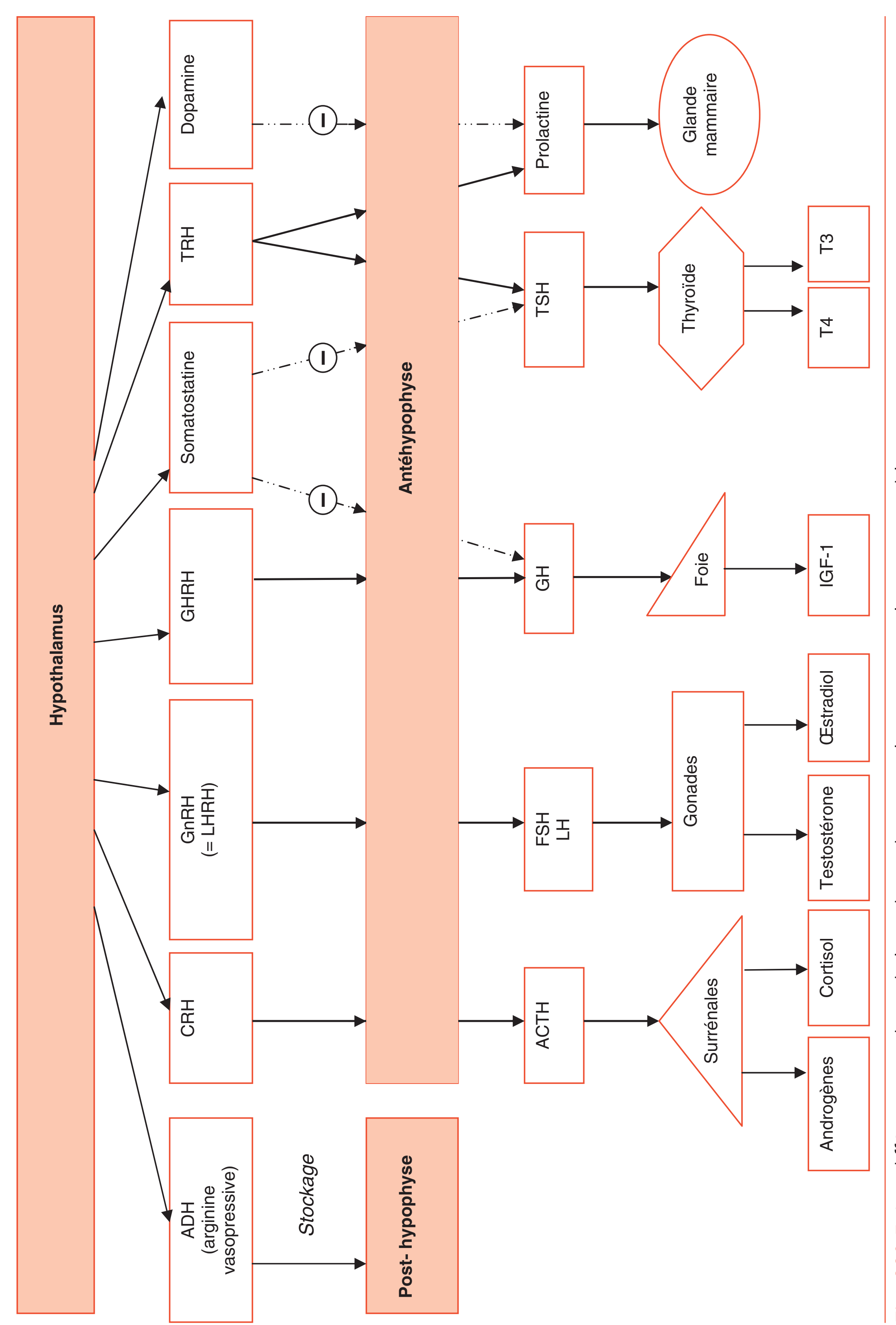


Fig. 220-5. Les différents axes hypothalamo-hypophysaire et leur action sur les organes cibles.

– viennent ensuite les adénomes gonadotropes (à FSH, LH ou FSH + LH), corticotropes (à ACTH), somatotropes (à GH ou mixte à prolactine + GH);
– enfin, les adénomes thyréotropes sont très rares.

■ Ils s'observent :
– de façon sporadique, le plus souvent;
– dans le cadre d'une néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM1) : pathologie autosomique dominante associant hyperparathyroïdie primaire ITEM 319, tumeurs endocriniennes pancréatiques (insulinome ITEM 206, gastrinome) et adénome hypophysaire.

■ Ils peuvent être diagnostiqués à tout âge chez l'adulte.

III. CIRCONSTANCES DE DÉCOUVERTE

1. Syndrome tumoral hypophysaire

■ Le syndrome tumoral hypophysaire se manifeste par :
– des céphalées, classiquement localisées ITEM 188 :
  • frontales;
  • ou rétro-orbitaires;
– des troubles visuels (annales 2001) :
  • souvent rapportés par le patient comme une simple gêne visuelle (sensation de voile devant les yeux, difficulté à lire);
  • avec amputation du champ visuel, parfois dès l'examen clinique au doigt;
  • acuité visuelle normale le plus souvent.

■ L'adénome peut se compliquer ou être révélé par un tableau d'apoplexie hypophysaire ITEM 188 :
– liée à la nécrose hémorragique brutale de l'adénome ou à un saignement intra-adénomateux;
– d'installation brutale;
– responsable :
  • de céphalées violentes accompagnées d'un syndrome méningé;
  • de troubles visuels : diplopie par compression des nerfs oculomoteurs passant dans le sinus caverneux, atteinte du champ visuel par compression chiasmatique aiguë;
  • d'un syndrome confusionnel, voire d'un coma;
– l'IRM faite en urgence montre un hypersignal T1 et T2 de l'hypophyse, caractéristique du saignement.

2. Manifestations hormonales des adénomes hypophysaires

■ Il peut s'agir de manifestations liées à :
– une hyperprolactinémie;
– un hypercortisolisme;
– une hypersécrétion d'hormone de croissance;
– une ou des insuffisances antéhypophysaires.

■ Il faut noter qu'un adénome hypophysaire n'est jamais responsable d'un diabète insipide.

3. Découverte fortuite

La découverte d'un adénome hypophysaire sur une imagerie cérébrale réalisée pour une autre raison est classique.

IV. BILAN MORPHOLOGIQUE ET VISUEL

A. Bilan morphologique

- L'IRM est actuellement l'examen de référence pour l'étude morphologique de la région hypothalamo-hypophysaire.
- La présence de contre-indications (pacemaker, clips cérébraux ferromagnétiques, éclats métalliques intraoculaires) doit conduire à la pratique d'un scanner cérébral centré sur l'hypophyse avec reconstructions.

- Il faut exiger une IRM hypophysaire avec des :
  - coupes frontales ;
  - coupes coronales ;
  - coupes sagittales ;
  - séquences T1 ;
  - séquences T2 ;
  - séquences T1 + injection de gadolinium.

1. Microadénomes

- Les microadénomes sont des lésions :
  - intra-sellaires, de moins de 10 mm de diamètre, par définition ;
  - arrondies ;
  - homogènes ;
  - discrètement hypo-intenses en T1 par rapport à l'hypophyse saine ;
  - hypo-, iso- ou, plus souvent, hyperintenses T2 ;
  - hypo-intenses après injection (contrairement au reste de l'hypophyse qui prend le contraste de façon homogène en T1).
- Des signes indirects peuvent aider au diagnostic (*fig. 220-6*) :
  - un bombement vers le haut du diaphragme sellaire (bord supérieur de l'hypophyse) du côté de la lésion ;
  - une déviation latérale de la tige pituitaire dans le sens opposé de la lésion ;
  - une érosion du plancher sellaire (qui paraît aminci) du côté de la lésion.

2. Macroadénomes

- Les macroadénomes sont des lésions :
  - de taille supérieure à 10 mm, par définition (*fig. 220-7*) ;
  - iso-intenses en T1 avant injection ;
  - hyperintenses après injection par rapport au reste du parenchyme cérébral.
- Avec une possible extension :
  - supra-sellaire vers le chiasma optique (contact possible avec le chiasma optique qui peut être refoulé, voire comprimé) ou avec les bandelettes optiques ou encore les nerfs optiques et, éventuellement, vers le troisième ventricule ;

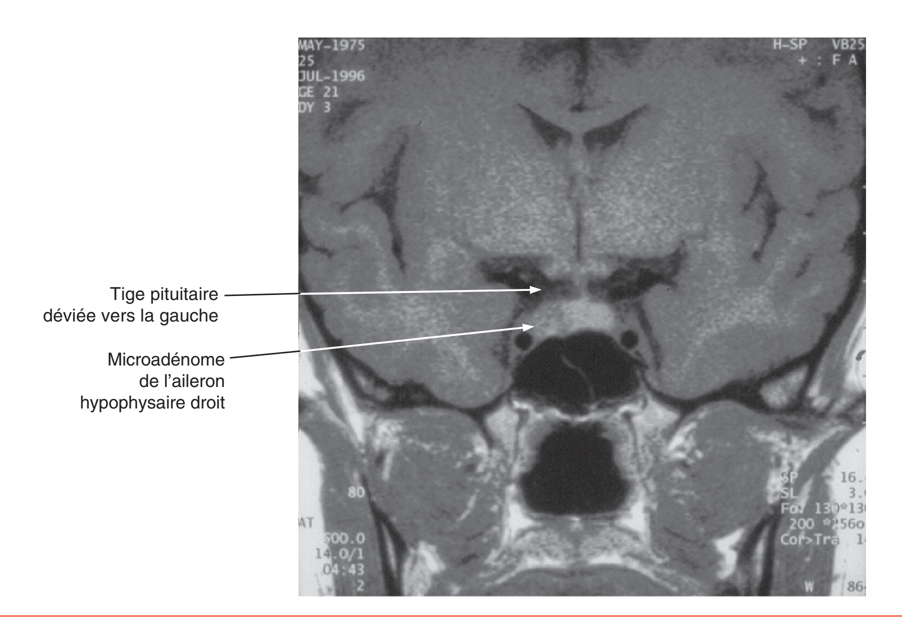


Fig. 220-6. IRM hypophysaire T1 sans injection en coupe frontale. Microadénome hypophysaire de l'aileron hypophysaire droit (déviation de la tige pituitaire).
Source : Cliché du Pr. Chanson, service d'endocrinologie, hôpital Bicêtre.

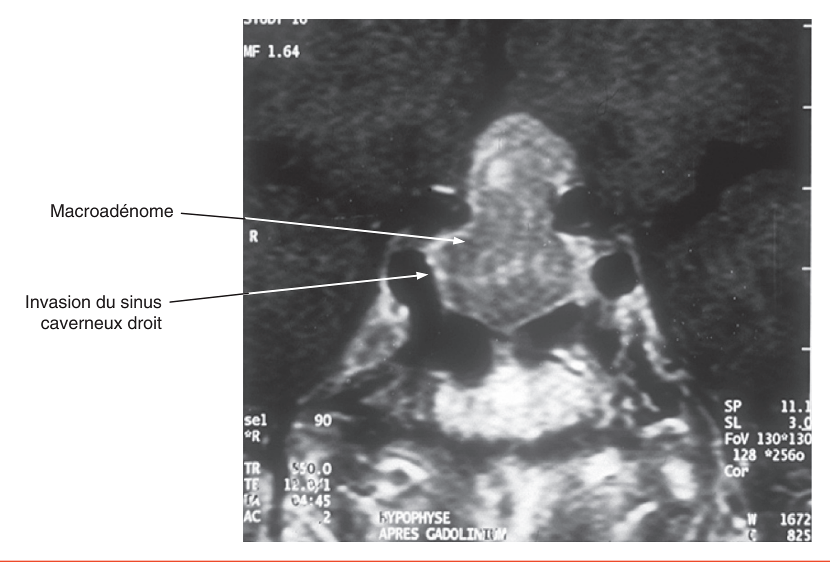


Fig. 220-7. IRM hypophysaire T1 avec injection de gadolinium en coupe frontale. Macroadénome hypophysaire.
Source : Cliché du Pr. Chanson, service d'endocrinologie, hôpital Bicêtre.

  - latérale vers le sinus caverneux ;
  - inférieure vers le sinus sphénoïdal.

3. Diagnostic différentiel des adénomes hypophysaires en imagerie

- Le craniopharyngiome :
  - tumeur épithéliale bénigne développée dans la région sellaire et supra-sellaire ;
  - associant trois contingents :
    - un contingent tissulaire ;
    - un contingent kystique ;
    - des calcifications (visibles au scanner).
- Le méningiome de la région sellaire :
  - lésion en hypersignal T2 ;
  - avec une prise de contraste très marquée.

■ Le kyste de la poche de Rathke, correspondant au résidu embryologique secondaire à la formation de l'hypophyse.

■ Les autres tumeurs ou infiltrations : métastase, sarcoïdose, histiocytose, tuberculose, hypophysite auto-immune.

B. Bilan visuel

■ Un bilan visuel est systématique pour tout macroadénome.

■ Il est inutile pour les microadénomes.

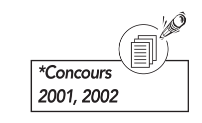
■ Il doit comprendre :

– un champ visuel de Goldman (+++) (le champ visuel par périmétrie automatique peut méconnaître certaines amputations du champ visuel), pouvant montrer :
- une quadranopsie bitemporale supérieure précocement ;
- puis une hémianopsie bitemporale (*fig. 220-8*) ;

– une étude de l'acuité visuelle : diminuée seulement en cas de lésions volumineuses, négligées (le champ visuel central n'est pas atteint le plus souvent).

– un fond d'œil :
- normal le plus souvent ;
- une pâleur papillaire ne s'observe que très tardivement ;

– une étude de l'oculomotricité à la recherche d'une diplopie par atteinte des nerfs crâniens III, IV, voire VI, pouvant compliquer les macroadénomes invasifs vers le sinus caverneux.



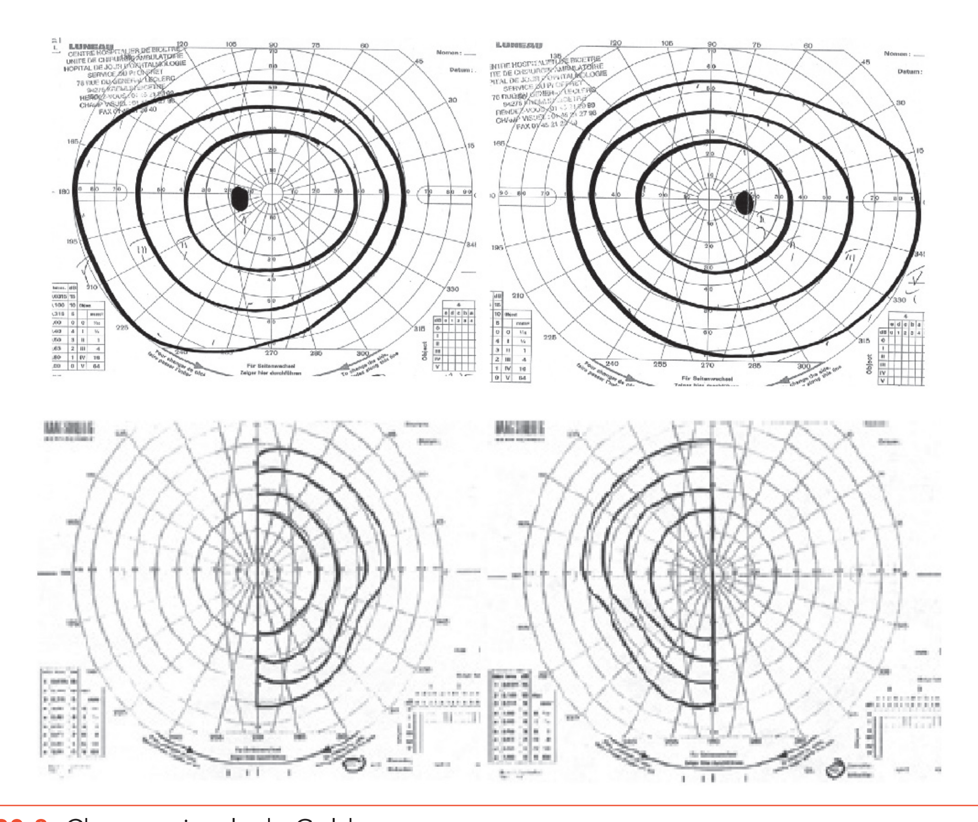
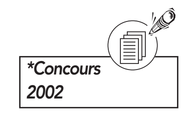


Fig. 220-8. Champs visuels de Goldman.
Normal (en haut) et avec une hémianopsie bitemporale (en bas).

V. MANIFESTATIONS HORMONALES DES ADÉNOMES HYPOPHYSAIRES

A. Hyperprolactinémie

- L'adénome à prolactine est le plus fréquent de tous les adénomes.
- Chez l'homme :
  - il s'agit souvent d'un macroadénome ;
  - révélé par un syndrome tumoral.



- Chez la femme* :
  - il s'agit souvent d'un microadénome ;
  - révélé par des signes cliniques évocateurs d'hyperprolactinémie.

- La majorité des hyperprolactinémies sont néanmoins d'origine médicamenteuse.

1. Signes cliniques

- L'hyperprolactinémie peut être responsable d'une galactorrhée :
  - spontanée ou, plus souvent (80 % des cas), uniquement provoquée ;
  - lactescente pure ;
  - bilatérale et symétrique ;
  - indolore ;
  - cette galactorrhée s'observe à distance du *post-partum* chez la femme ;
  - elle est rare chez l'homme.
- L'hyperprolactinémie entraîne une insuffisance gonadotrope fonctionnelle, car elle perturbe la sécrétion pulsatile de GnRH hypothalamique et donc la sécrétion de LH et FSH.
- Les manifestations d'insuffisance gonadotrope fonctionnelle en rapport avec l'hyperprolactinémie sont :
  - les troubles des règles chez la femme ITEM 296 :
    - aménorrhée (le plus souvent), sans bouffées de chaleur ;
    - ou oligoménorrhée (moins de 4 cycles par an) ;
    - ou irrégularités menstruelles ;
    - parfois précédées de spanioménorrhée (allongement progressif des cycles) ;
  - les troubles de la fertilité ITEM 29 ;
  - la sécheresse vaginale ;
  - les troubles sexuels ITEM 40 :
    - baisse de la libido ;
    - troubles de l'érection, chez l'homme ITEM 338.
- L'hyperprolactinémie peut être responsable d'une gynécomastie chez l'homme, rarement.

0 En cas de gynécomastie chez l'homme, ne pas oublier de palper les testicules à la recherche d'un nodule suspect de cancer testiculaire ITEM 160.

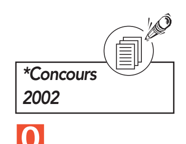
- Ostéoporose, à long terme.

Remarque : La découverte d'une galactorrhée n'est pas synonyme d'hyperprolactinémie.

2. Diagnostic positif

- Toute hyperprolactinémie (> 20 ng/ml) doit être contrôlée dans un laboratoire spécialisé.
- Il faut éliminer les fausses hyperprolactinémies liées à une macroprolactinémie (agrégats de prolactine).
- L'absence de signes cliniques évocateurs d'hyperprolactinémie conforte le diagnostic de faux positif.

3. Diagnostic étiologique



Il faut d'abord éliminer une cause générale et/ou iatrogène* :

- la grossesse : dosage de l'HCG plasmatique ; 0
- une prise médicamenteuse :
  - les neuroleptiques principalement (*via* leur effet antidopaminergique) ;
  - de nombreux autres médicaments pouvant être mis en cause (*tableau 220-II*) ITEM 181 ;
- le syndrome des ovaires polykystiques ITEM 296 ;
- l'hypothyroïdie périphérique : cause exceptionnelle d'hyperprolactinémie (seulement en cas d'hypothyroïdie profonde et prolongée, secondaire au rétrocontrôle négatif sur la TRH) ITEM 248 ;
- l'insuffisance rénale chronique ITEM 253 ;
- l'insuffisance hépatocellulaire sévère ITEM 228.

Toute galactorrhée et/ou aménorrhée impose au minimum un dosage de : 0

- HCG plasmatique ;
- prolactine ;
- œstradiol, FSH, LH.

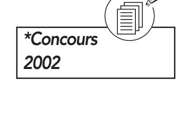
Lorsqu'une cause médicamenteuse ou générale est éliminée, il faut rechercher une étiologie hypothalamo-hypophysaire et réaliser une IRM de la région. Il peut s'agir :

- d'un microadénome hypophysaire à prolactine (classiquement chez une femme). La prolactine est modérément augmentée (< 100 ng/ml) ;

Tableau 220-II. Médicaments hyperprolactinémiants (liste non exhaustive)

Tous les neuroleptiques (penser aux neuroleptiques cachés comme le Primpéran®)
Certains antidépresseurs : tricycliques (Anafranil®, par exemple)
Les opiacés
Les anxiolytiques : – benzodiazépines (Valium®, par exemple) – carbamates (Equanil®, par exemple)
Certains antiépileptiques : Tégrétol®, par exemple
Certains antihypertenseurs : Aldomet®, par exemple

- d'une lésion plus volumineuse de la région hypothalamo-hypophysaire, pouvant être :
  - un macroprolactinome (classiquement chez l'homme) : le taux de prolactine est proportionnel au volume de la lésion. Au-delà de 200 ng/ml, il s'agit obligatoirement d'un macroprolactinome ;
  - une autre lésion hypothalamo-hypophysaire responsable d'une hyperprolactinémie dite « de déconnexion » hypothalamo-hypophysaire (liée à une perte du tonus dopaminergique inhibiteur par compression de la tige pituitaire ou atteinte hypothalamique). L'hyperprolactinémie est modérée (< 150–200 ng/ml).



4. Évaluation des autres axes hypophysaires

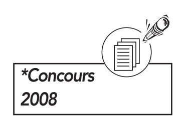
Si l'hyperprolactinémie est secondaire à un adénome hypophysaire, il faut rechercher :

- une sécrétion mixte de GH et de prolactine ;
- une insuffisance des autres fonctions hypophysaires, en cas de macroadénome.

B. Maladie de Cushing

Le syndrome de Cushing regroupe l'ensemble des manifestations cliniques induites par une exposition chronique à un excès endogène de glucocorticoïdes.

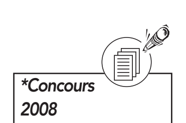
En dehors des causes iatrogènes (corticothérapie à fortes doses au long cours), les adénomes hypophysaires corticotropes (maladie de Cushing) sont la cause la plus fréquente de syndrome de Cushing.



1. Tableau évocateur de syndrome de Cushing

Il s'agit d'anomalies acquises progressivement – d'où l'importance de la comparaison avec des photographies antérieures.

- Les signes évocateurs d'un syndrome de Cushing sont :
  - les signes d'hypercatabolisme (signes spécifiques) :
    - cutanés : fragilité cutanée, retard de cicatrisation, ecchymoses au moindre choc, vergetures pourpres, érythrose faciale ;
    - musculaires : amyotrophie proximale et signe du tabouret ;
    - osseux : ostéoporose trabéculaire ITEM 56 ;
  - une prise de poids (signe sensible) :
    - de répartition facio-tronculaire ;
    - avec un visage bouffi ;
    - avec une bosse de bison (au niveau de la nuque) ;
    - un comblement des creux sus-claviculaires ;
  - les signes d'hyperandrogénie :
    - hirsutisme ;
    - hyperséborrhée et acné ITEM 232 ;



  - les troubles gonadiques (par insuffisance gonadotrope fonctionnelle secondaire à l'hypercortisolisme) avec :
    - troubles des règles chez la femme ITEM 296 ;
    - baisse de la libido et trouble de l'érection chez l'homme ITEM 338.
- Les complications du syndrome de Cushing sont :
  - l'HTA (signe sensible) ITEM 130 ;

– le diabète sucré secondaire à l'hypercortisolisme, ou de type 2 révélé par l'hypercortisolisme (signe sensible) ITEM 233 ;
– les troubles psychiatriques variables :
  - anxiété, irritabilité ITEM 41 ;
  - parfois dépression ou tableau délirant ITEM 285.

■ Les signes biologiques associés au syndrome de Cushing sont :
– l'hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles ;
– l'hypokaliémie ITEM 219 ;
– l'hyperglycémie ;
– l'hypertriglycéridémie.

2. Diagnostic positif hormonal

a) Physiopathologie

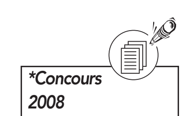
■ Le taux de cortisol plasmatique est :
– maximal à 8 h ;
– minimal à minuit.

■ En l'absence de pathologie, la prise de fortes doses de corticoïdes freine la production endogène de cortisol par l'hypophyse. Ceci est à la base du test de freinage utilisé pour le diagnostic positif. La dexaméthasone est utilisée pour étudier la capacité de freinage de la production hypophysaire du cortisol car :
– elle a un effet glucocorticoïde 30 fois supérieur à celui du cortisol ;
– elle n'est pas reconnue (et donc pas dosée) lors du dosage plasmatique du cortisol.

■ Le cortisol circule dans le sang lié à une protéine porteuse, la CBG (*cortisol binding protein*). La concentration de CBG augmente dans plusieurs situations, notamment en cas d'hyperœstrogénie (grossesse, pilule œstroprogestative) :
– le taux de cortisol plasmatique est faussement élevé dans toutes ces situations où la CBG augmente ;
– chez la femme enceinte ou sous pilule œstroprogestative, le taux de cortisol plasmatique n'est donc pas interprétable ;
– il ne faudra doser dans ces situations que le cortisol salivaire ou le cortisol urinaire qui sont libres et ne sont donc pas influencés par les taux de CBG.

b) Explorations hormonales

Les examens permettant d'affirmer l'hypercortisolisme sont :



■ le dosage du cortisol libre urinaire des 24 heures (FLU) :
– avec dosage simultané de la créatininurie, pour évaluer la qualité du recueil urinaire ;
– sur plusieurs jours consécutifs, car la sécrétion peut être fluctuante d'un jour à l'autre ;
– le dosage est pathologique si le cortisol libre urinaire des 24 heures est augmenté (> 45 µg/24 heures) ;

■ le freinage minute :
– ce test consiste à prendre deux comprimés de dexaméthasone (*Dectancyl*) à 0,5 mg à minuit ;

– puis à doser le cortisol sanguin le lendemain à 8 h, au laboratoire (en pratique, le test est pathologique et dit négatif si le cortisol est supérieur à 2 voire 1,8 ng/ml pour certains) ;
– ce test est très sensible mais moins spécifique que la cortisolurie des 24 heures (en pratique, le cortisol sera supérieur à 1,8 ou 2 ng/ml sans hypercortisolisme dans 10 % à 20 % des cas) ;

- la mise en évidence d'une perte du rythme nycthéméral du cortisol : dosage du cortisol plasmatique (lors d'une hospitalisation) ou salivaire (lors d'une hospitalisation ou en ambulatoire) à minuit paradoxalement élevé (en pratique environ supérieur à 7 µg/dl).

Remarque : Le dosage de cortisol salivaire en ambulatoire n'est pas remboursé par la Sécurité sociale.

3. Diagnostic étiologique

L'hypercortisolisme étant établi, il faut doser l'ACTH pour distinguer :

- l'hypercortisolisme ACTH-dépendant : l'ACTH est augmentée ou normale (donc inadaptée à un excès de cortisol). Les deux étiologies possibles sont :
  – un adénome hypophysaire corticotrope, ou maladie de Cushing ;
  – une sécrétion ectopique d'ACTH par une tumeur carcinoïde, le plus souvent bronchique ;
- l'hypercortisolisme ACTH-indépendant : l'ACTH est effondrée ; l'hypercortisolisme est d'origine surrénalienne (adénome, corticosurrénalome).

La suite de la prise en charge est du domaine du spécialiste.



Le pédiatre de ville ou le médecin généraliste est impliqué dans la surveillance au long cours.



CONSENSUS

ALD n° 31 – Syndrome de Cushing (HAS, septembre 2008)

Un suivi au long cours, au sein ou en lien avec un centre de référence/centre de compétence, est indispensable afin de :

- surveiller et adapter le traitement substitutif ;
- prendre en charge les complications du syndrome de Cushing, qui ne disparaissent pas immédiatement ou dont le risque ne se corrige pas obligatoirement après traitement efficace de l'hypercortisolisme (en particulier le risque cardiovasculaire) ;
- dépister des récidives éventuelles pour certaines causes (en particulier les tumeurs malignes et la maladie de Cushing où la récidive d'un adénome corticotrope peut parfois s'observer, même plusieurs années après une chirurgie efficace).

4. Diagnostic différentiel du syndrome de Cushing

Le stress intense, les dépressions sévères ITEM 285, les psychoses et l'alcoolisme ITEM 45 activent l'axe corticotrope et peuvent être responsables d'une élévation modérée du cortisol libre urinaire et d'un test de freinage minute négatif.

Le diagnostic différentiel entre syndrome de Cushing et « pseudo-Cushing » est parfois difficile à faire.

C. Acromégalie

1. Tableau évocateur d'acromégalie

Il s'agit d'anomalies acquises très progressivement — d'où l'importance de la comparaison avec des photographies antérieures.

- L'acromégalie est responsable :
  - d'un syndrome dysmorphique, touchant :
    - la tête et le cou, avec : un épaississement des lèvres et du nez, une saillie des arcades sourcilières, une tendance au prognathisme et à un écartement des dents ;
    - les extrémités : avec élargissement des mains (doigts boudinés, changement de taille d'alliance) et des pieds (changement de pointure de chaussure), avec parfois syndrome du canal carpien (par infiltration canalaire) ITEM 279 ;
    - le tronc, tardivement : élargissement du thorax, sternum projeté en avant et cyphose dorsale ;
  - d'une infiltration cutanéo-muqueuse, responsable :
    - d'une peau épaisse, infiltrée, hyperséborrhéique ;
    - d'une macroglossie ;
    - d'une hypoacousie (par infiltration du conduit auditif externe) ;
    - d'une voix rauque et de ronflements (par infiltration laryngée) ;
  - d'une viscéromégalie :
    - goitre ± nodulaire ITEM 241 ;
    - hépatomégalie ITEM 318 ;
    - glandes sébacées : hyperséborrhée ;
  - de signes généraux (signe d'évolutivité de la maladie) :
    - sueurs, surtout nocturnes ;
    - arthralgies ;
    - céphalées (quelle que soit la taille de l'adénome) ;
    - asthénie.
- Les complications secondaires à l'acromégalie sont :
  - cardiaques (il s'agit de la première cause de mortalité des acromégales) (+++) :
    - la cardiomyopathie hypertrophique ITEM 250, responsable d'une hypertrophie septale et du ventricule gauche, ainsi que d'une dysfonction diastolique et d'une augmentation du débit cardiaque basal ;
    - l'HTA ITEM 130 ;
  - métaboliques : apparition possible d'un diabète secondaire ou d'une intolérance au glucose (la GH est une hormone hyperglycémiante) ITEM 233 ;
  - respiratoires : possibilité de syndrome d'apnée du sommeil ;
  - néoplasiques :
    - augmentation du risque de néoplasie colique : le dépistage des polypes coliques adénomateux (plus fréquents chez les acromégales) par coloscopie est systématique ITEM 148 ;
    - augmentation du risque de néoplasie thyroïdienne (échographie thyroïdienne à la recherche d'un goitre multinodulaire ITEM 241) ;

- rhumatologiques : arthropathie acromégalique avec atteinte des grosses articulations (genoux, épaules, mains, poignets, hanches) ITEM 307 ;
- rénales : possibilité de lithiase rénale (secondaire à une hypercalciurie).

2. Diagnostic positif hormonal

a) Physiopathologie

- La GH est sécrétée de façon pulsatile par l'hypophyse.
- La GH est une hormone hyperglycémiante. L'administration d'une charge glucosée entraîne une chute physiologique de la GH.

b) Explorations hormonales

- L'examen de référence est le dosage de la GH (et de la glycémie) lors d'une épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale, ou HGPO (prise de 75 g de glucose à jeun), montrant une absence de freinage de la GH (pour information : la GH reste supérieure à 3 mUI/l lors de l'HGPO au lieu d'être freinée en dessous de cette valeur).
- L'HGPO doit être complétée par un dosage d'IGF-1 (*insulin-like growth factor 1*), qui est augmenté au-dessus des valeurs normales pour l'âge en cas d'acromégalie.
- Les simples dosages de GH de base (répétés à 30 minutes d'intervalles sur plusieurs heures par exemple) peuvent être pris en défaut pour le diagnostic :
  - une valeur élevée de GH ne permet pas de poser le diagnostic ;
  - en revanche, une ou plusieurs valeurs de GH basses permettent d'éliminer le diagnostic d'acromégalie.

3. Évaluation complémentaire

Une fois l'hypersécrétion de GH affirmée, il faut compléter les explorations par :

- un bilan morphologique par IRM : les macroadénomes sont fréquents ;
- un bilan visuel, comprenant au minimum :
  - un champ visuel de Goldman ;
  - une acuité visuelle et un fond d'œil ;
- un bilan hormonal, comprenant :
  - la recherche d'une sécrétion mixte de GH et prolactine ;
  - la recherche d'une insuffisance des autres axes hypophysaires ;
- un bilan des complications, comprenant un dépistage :
  - de la cardiomyopathie hypertrophique par échographie cardiaque ;
  - de l'hypertension artérielle ;
  - d'un syndrome d'apnées du sommeil par polygraphie ventilatoire nocturne ;
  - d'un diabète secondaire ou d'une intolérance au glucose par un dosage de la glycémie à jeun ou l'analyse des résultats de l'HGPO sur la glycémie ;
  - des néoplasies :
    - coliques, par coloscopie sous anesthésie générale ;
    - thyroïdiennes, par échographie thyroïdienne.

D. Insuffisances antéhypophysaires

Les insuffisances antéhypophysaires peuvent être :

- d'origine fonctionnelle : une hypersécrétion de certaines hormones peut perturber la sécrétion d'autres hormones (par exemple, l'hyperprolactinémie et l'hypercortisolisme sont responsables d'insuffisance gonadotrope fonctionnelle) ;

- secondaire à la destruction des cellules antéhypophysaires saines par un macroadénome;
- secondaire à la compression ou l'envahissement de la tige pituitaire par un macroadénome, perturbant la commande hypothalamique.

1. Déficit gonadotrope

C'est le premier axe touché. Le tableau clinique associe :

- chez l'homme :
  - une diminution de la libido;
  - des troubles de l'érection ITEM 338;
  - des troubles de la fertilité ITEM 29;
  - une dépilation axillo-pubienne, une diminution de la fréquence du rasage;
  - une diminution du volume testiculaire;
  - une peau fine;
- chez la femme :
  - des troubles des règles :
    - aménorrhée sans bouffées de chaleur ITEM 296;
    - précédée parfois d'irrégularité des cycles;
  - des troubles de la fertilité ITEM 29;
  - une atrophie et une sécheresse vulvo-vaginale avec dyspareunie;
  - une diminution de la libido;
  - en *post-partum* : une absence de retour de couches;
- à long terme : une ostéoporose ITEM 56;
- avant la puberté, l'hypogonadisme est responsable d'un tableau de retard pubertaire ITEM 38 ou d'impubérisme.

Le diagnostic repose sur le dosage des gonadotrophines (FSH, LH) et de l'hormone périphérique :

- chez la femme :
  - œstradiol bas;
  - FSH, LH dans les valeurs normales, pour une femme en période d'activité génitale, ou basses.
- chez l'homme :
  - testostérone basse;
  - FSH, LH dans les valeurs normales ou basses.

Remarque : Le dosage d'œstradiol s'interprète en fonction :

- du moment du cycle cellulaire où il est réalisé (les valeurs normales n'étant pas les mêmes en phase folliculaire et lutéale);
- de la période de la vie génitale où il est réalisé (les valeurs normales ne sont pas les mêmes avant la puberté, à l'âge adulte et à la ménopause).

2. Déficit somatotrope

- Le tableau clinique associe :
  - chez l'adulte :
    - une diminution de la masse maigre;
    - une augmentation de la masse grasse;

- une asthénie ;
- une majoration du risque d'hypoglycémie en cas de déficit corticotrope associé ;

– chez l'enfant :
- un retard de croissance avec retard d'âge osseux ;
- une diminution de la masse maigre ;
- un excès de masse grasse ;
- une majoration du risque d'hypoglycémie en cas de déficit corticotrope associé.

■ Chez l'adulte, la mise en évidence d'un déficit en GH n'a de sens que si on souhaite instaurer un traitement substitutif par hormone de croissance, dont l'intérêt est actuellement discuté.

■ Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'une réponse insuffisante de la GH au cours de différents tests de stimulation, notamment l'hypoglycémie insulinique (induction d'une hypoglycémie par l'injection d'insuline).

■ L'IGF-1 peut être bas, voire normal.

3. Déficit thyréotrope

■ Le tableau clinique associe :
– pâleur ;
– asthénie physique, psychique et intellectuelle ;
– frilosité ;
– chute des cheveux et dépilation (classiquement de la queue du sourcil).

■ Les signes biologiques associés sont :
– hyponatrémie ITEM 219 ;
– hypercholestérolémie ;
– anémie normo- ou macrocytaire ITEM 297.

■ Le diagnostic repose sur le dosage de T4L (basse). La TSH peut être normale ou augmentée.

4. Déficit corticotrope ITEM 255

■ Le tableau clinique associe :
– asthénie augmentant au cours de la journée ;
– amaigrissement associé à une anorexie ;
– hypotension artérielle et tendance à l'hypotension orthostatique ;
– dépigmentation (des aréoles mammaires, des organes génitaux externes, des cicatrices) ;
– hypoglycémie (rare, lors d'un jeûne prolongé, liée au déficit de la néoglucogenèse hépatique) ITEM 206 ;
– dépilation axillo-pubienne (par diminution des androgènes surrénaliens dont la synthèse est sous la commande de l'ACTH).

■ Les signes biologiques associés sont :
– hyponatrémie (par SIADH et non par déficit en aldostérone comme dans l'insuffisance surrénalienne) ITEM 219 ;
– hypoglycémie ITEM 206.

- Le diagnostic de *déficit corticotrope complet et ancien* repose sur :
  – un cortisol de base inférieur à 3 µg/dl (30 ng/ml) ; dans ce cas, les tests dynamiques sont inutiles ;
  – ou un test au Synacthène® :
    - dosage du cortisol et de l'ACTH de base ;
    - injection d'ACTH 1-24 intacte (ACTH de synthèse : Synacthène®) ;
    - dosage du cortisol une heure après l'injection de Synacthène® ;
    - le test est pathologique si le cortisol reste inférieur à 20 µg/dl (200 ng/ml) ;
    - le taux d'ACTH est normal (donc inapproprié à une cortisolémie basse) ou bas ;
    - il ne faut pas méconnaître le risque de faux positif en cas d'insuffisance corticotrope récente ou partielle.
- En cas de *déficit corticotrope récent et/ou partiel*, le diagnostic repose sur :
  – le test à la métopirone (voir *fig.* 255-6 ITEM 255) :
    - comprenant un dosage du cortisol, de l'ACTH et du composé S de base et 24 heures après la prise de métopirone ;
    - le composé S ne s'élève pas en cas d'insuffisance corticotrope (pour information : composé S < 10 ng/ml) ;
  – ou l'hypoglycémie insulinique :
    - qui repose sur la provocation d'une hypoglycémie par l'injection d'insuline avec dosage simultané de la cortisolémie ;
    - le cortisol ne s'élève pas suffisamment en cas d'insuffisance corticotrope (< 20 µg/dl ou 200 ng/ml) malgré l'induction d'un stress à type d'hypoglycémie (glycémie < 0,4 g/l) ;
    - contre-indications : insuffisance coronarienne, épilepsie ;
  – ou le test à la CRH :
    - qui repose sur le dosage du cortisol et de l'ACTH à intervalles réguliers dans les 2 heures suivant l'injection de CRH ;
    - le test est pathologique si le cortisol reste inférieur à 20 µg/dl (200 ng/ml) ;
    - ce test est moins réalisé en raison du coût élevé du CRH.

Déficit corticotrope complet et prolongé *versus* déficit corticotrope partiel ou récent

- L'ACTH joue un rôle trophique sur les surrénales.
- En cas de déficit corticotrope complet et prolongé :
  – les surrénales s'atrophient ;
  – l'injection d'ACTH (comme lors d'un test au Synacthène®) ne stimule plus la production surrénalienne de cortisol.
- En cas de déficit corticotrope partiel ou récent :
  – les surrénales ne sont pas encore ou pas complètement atrophiées ;
  – l'injection d'une forte dose d'ACTH (comme dans le test au Synacthène®) permet de stimuler la production surrénalienne de cortisol.

▶

- Le test à la métopirone est utilisé pour le diagnostic d'insuffisance corticotrope partielle et/ou récente :
  - la métopirone bloque l'enzyme (11-β-hydroxylase) qui permet la transformation du composé S en cortisol dans le cortex surrénalien (voir *fig. 255-1* ITEM 255) ;
  - elle entraîne donc :
    - une chute du cortisol ;
    - par rétrocontrôle positif une augmentation de l'ACTH ;
    - et une accumulation de composé S (en amont de la β-hydroxylase) ;
  - en cas d'insuffisance corticotrope, l'ACTH n'augmente pas et le composé S ne s'accumule pas (voir *fig. 255-6* ITEM 255).

5. Fonction lactotrope

- Le déficit en prolactine n'a pas de conséquence en dehors du *post-partum* (absence de montée laiteuse).
- Un dosage de prolactine bas permet le diagnostic.
- En cas de macroadénome entraînant des insuffisances hypophysaires, le taux de prolactine peut être modérément augmenté (pour information : prolactine < 100 ng/ml, le plus souvent). On parle d'hyperprolactinémie de déconnexion.

6. Diagnostic étiologique d'une insuffisance antéhypophysaire

- Il repose sur la réalisation d'une IRM hypothalamo-hypophysaire à la recherche d'un macroadénome.
- Les principaux diagnostics différentiels sont :
  - les métastases hypophysaires ;
  - la nécrose hypophysaire du *post-partum* :
    - femme en fin de grossesse ou dans le *post-partum* ;
    - accident hémorragique avec collapsus lors de la délivrance ;
    - absence de montée laiteuse et de retour de couches par insuffisance lactotrope et gonadotrope ;
    - présence éventuelle d'autres insuffisances hypophysaires ;
  - l'hypophysite auto-immune :
    - femme en fin de grossesse ou dans le *post-partum* ;
    - absence d'accident hémorragique avec collapsus lors de la délivrance ;
    - absence de montée laiteuse et de retour de couches par insuffisance lactotrope et gonadotrope ;
    - présence éventuelle d'autres insuffisances hypophysaires ;
  - l'hémochromatose génétique ITEM 242 ;
  - les maladies de système (sarcoïdose, histiocytose, tuberculose) ;
  - la radiothérapie et la chirurgie hypophysaire ;
  - crâniopharyngiome et autre tumeur hypothalamique ;
  - section de tige pituitaire ;
  - la corticothérapie au long cours responsable d'insuffisance corticotrope isolée ITEM 255.

La néoplasie endocrinienne multiple de type 1

- La NEM1 associe plusieurs lésions endocriniennes (« trois P ») :
  - hyperparathyroïdie primaire (atteinte des **P**arathyroïdes) ;
  - tumeurs endocrines du pancréas : insulinome responsable d'hypoglycémies récidivantes ITEM 206, gastrinome responsable d'ulcères gastroduodénaux récidivants (atteinte **P**ancréatique) ITEM 290 ;
  - adénomes hypophysaires (atteinte de la tige **P**ituitaire).
- Le diagnostic de NEM1 repose sur la mise en évidence de la mutation du proto-oncogène codant la ménine par biologie moléculaire.
- Tout diagnostic d'adénome hypophysaire impose :
  - la recherche d'un antécédent personnel et/ou de signes évocateurs d'hyperparathyroïdie primaire et de tumeurs endocrines du pancréas ;
  - la réalisation d'un arbre généalogique à la recherche d'antécédents familiaux de pathologie(s) s'intégrant dans la NEM1.
- Les arguments de suspicion sont :
  - l'âge jeune au diagnostic ;
  - les antécédents personnels et familiaux de pathologie(s) s'intégrant dans la NEM1.

Fiche **Dernier tour**

Adénomes hypophysaires

- Trois questions sont à poser devant tout adénome hypophysaire :
  - Est-il responsable d'une hypersécrétion hormonale unique ou mixte ?

S'il s'agit d'un macroadénome :
  - A-t-il un retentissement sur les structures de voisinage ?
  - Est-il responsable d'insuffisance de sécrétion hormonale ?
- Triple bilan :
  - morphologique :
    - IRM hypothalamo-hypophysaire ;
    - en coupe frontale, sagittale et coronale ;
    - avec des séquences T1, T2 et T1 + gadolinium ;
    - à la recherche d'un microadénome (< 10 mm) ou d'un macroadénome (> 10 mm) ;
  - visuel, en cas de macroadénome arrivant au contact du chiasma optique :
    - champ visuel de Goldman : recherche d'une hémianopsie bitemporale ;
    - acuité visuelle ;
    - fond d'œil ;
  - hormonal : recherche d'hypersécrétion et d'insuffisance.

Hyperprolactinémie

- Éliminer les causes générales et/ou iatrogènes :
  - grossesse : dosage d'HCG plasmatique ; 0
  - médicaments (+++).
- Chez la femme :
  - microadénome ;
  - révélé par un syndrome aménorrhée-galactorrhée ;
  - de diagnostic hormonal : dosage de prolactine.
- Chez l'homme :
  - macroadénome ;
  - révélé par un syndrome tumoral ;
  - bilan visuel indispensable (+++).

Syndrome de Cushing

- Diagnostic positif :
  - clinique :
    - aspect cushingoïde ;
    - complications (+++) : HTA, diabète, aménorrhée, ostéoporose, troubles psychiatriques ;
  - biologique :
    - FLU élevé ;
    - freinage minute négatif ;
    - cortisol à minuit élevé (dosage sanguin possible en hospitalisation seulement).
- Diagnostic étiologique par dosage d'ACTH :
  - normal ou élevé :
    - maladie de Cushing ;
    - sécrétion ectopique d'ACTH ;
  - effondré : cause surrénalienne.

Acromégalie

- Syndrome dysmorphique acquis.
- Complications multiples : celles cardiaques sont la première cause de mortalité.

Fiche Dernier tour

- Diagnostic positif :
  - absence de freinage de la GH après HGPO ;
  - IGF-1 élevé.

Insuffisance antéhypophysaire

- Recherche systématique d'insuffisance devant tout macroadénome.
- Diagnostic positif :
  - d'une insuffisance gonadotrope : baisse des stéroïdes sexuels (testostérone, œstradiol) ;
  - d'une insuffisance thyréotrope : baisse de la T4L ;
  - d'une insuffisance corticotrope : absence de réponse du cortisol aux tests de stimulation (test au Synacthène®, à la métopirone, hypoglycémie insulinique ou test au CRH) ;
  - d'une insuffisance somatotrope : absence de réponse de la GH aux tests de stimulation (hypoglycémie insulinique).

Penser à l'association possible adénome hypophysaire-NEM1.

This page intentionally left blank

ITEM 241

Goitre et nodule thyroïdien

	Tour 1	Tour 2	Tour 3	Dernier tour
Date				

OBJECTIFS

- Diagnostiquer un goitre et un nodule thyroïdien.
- Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient.

LIENS TRANSVERSAUX

- ITEM 31 Problèmes posés par les maladies génétiques.
- ITEM 130 Hypertension artérielle de l'adulte.
- ITEM 198 Dyspnée aiguë et chronique.
- ITEM 246 Hyperthyroïdie.
- ITEM 248 Hypothyroïdie.
- ITEM 291 Adénopathie superficielle.
- ITEM 319 Hypercalcémie (avec le traitement).
- ITEM 337 Trouble aiguë de la parole. Dysphonie.

Sujets tombés au concours de l'Internat : 2001



- 2001 :

Une jeune fille âgée de 12 ans, sans antécédents pathologiques, est opérée pour un nodule thyroïdien qui a été découvert récemment. Il s'agit d'un nodule de consistance ferme, d'un diamètre de 1,5 cm, situé dans la moitié supérieure du lobe droit, non fixé aux tissus avoisinants. Le taux de TSH est à 0,86 mUI/ml (normale : 0,2 à 4). L'opération est décidée car il s'agit vraisemblablement d'un cancer thyroïdien.
[*Terrain évocateur de cancer thyroïdien chez l'enfant : irradiation cervicale, contexte de NEM2*].

1) Calcitonine élevée : diagnostic ? signes cliniques à rechercher ?
2) Antécédent familial à rechercher ? [*NEM2.*]
3) Examens complémentaires permettant de dépister les autres pathologies de NEM2 ?

CONSENSUS 

- Aucune conférence de consensus n'existe à ce jour sur ce thème.

POUR COMPRENDRE…

Goitre

- Il s'agit d'une pathologie fréquente ; il concerne :
  – au moins 1 adulte sur 10 ;
  – 10 % à 30 % des femmes enceintes.

- Sa cause principale est la carence iodée.
- L'histoire naturelle du goitre simple est d'évoluer vers un goitre multinodulaire.
- Le bilan minimal de l'exploration d'un goitre comporte :
  - un examen clinique ;
  - un dosage de TSH ;
  - une échographie cervicale.
- Le traitement du goitre consiste à prévenir l'augmentation de volume et l'apparition de nodules au sein du goitre. Il ne fait pas l'objet d'un consensus.

Nodules thyroïdiens

- Ils sont également très fréquents ; on peut retenir simplement que la fréquence des nodules dans la population générale est d'environ :
  - 40 % à 40 ans ;
  - 50 % à 50 ans ;
  - 60 % à 60 ans.
- La plupart des nodules sont bénins (plus de 90 % des cas).
- L'exploration des nodules thyroïdiens aura pour but :
  - de respecter les nodules *a priori* bénins ;
  - et de n'opérer que les nodules *a priori* malins.
- Aucun critère clinique, échographique ou scintigraphique ne permet à coup sûr d'affirmer la nature bénigne ou maligne d'un nodule : c'est un faisceau d'arguments qui permet d'orienter vers l'une ou l'autre.
- Le bilan minimal de l'exploration d'un nodule comporte :
  - un examen clinique ;
  - un dosage de TSH ;
  - une échographie cervicale ;
  - une cytoponction à l'aiguille fine, le plus souvent.

Cancers thyroïdiens

- Ils sont rares : les cancers thyroïdiens représentent 1 % de tous les cancers.
- Les cancers thyroïdiens différenciés (papillaires et vésiculaires) représentent 80 % des cancers thyroïdiens ; ils sont de bon pronostic.
- Leur traitement est essentiellement chirurgical.

I. GOITRE

A. Définition, physiopathologie

- Le goitre simple correspond à une augmentation de volume de la glande thyroïde :
  - sans dysthyroïdie (hypothyroïdie ou hyperthyroïdie) ;
  - sans pathologie maligne ;
  - sans pathologie inflammatoire ;
  - sans nodules.
- L'histoire naturelle du goitre simple est d'évoluer vers un goitre multinodulaire.

- On parle de :
  - goitre endémique lorsque plus de 10 % de la population âgée de 6 à 12 ans est atteinte ;
  - goitre sporadique dans les autres cas.
- La TSH (*thyroid stimulating hormone*) contrôle :
  - la synthèse des hormones thyroïdiennes ;
  - la croissance de la glande.
- La synthèse des hormones thyroïdiennes nécessite des apports quotidiens en iode (d'environ 150 μg par jour, majorés chez la femme enceinte).
- En situation de carence iodée :
  - la thyroïde s'adapte en s'hypertrophiant, pour continuer à synthétiser un taux suffisant d'hormones thyroïdiennes ;
  - les cellules de la thyroïde deviennent plus sensibles à la TSH, ce qui favorise leur prolifération et l'apparition d'un goitre.

B. Épidémiologie

- Pathologie fréquente (1 adulte concerné sur 10).
- Prédominance féminine (en particulier les femmes enceintes).
- Importantes disparités régionales.
- Facteurs favorisants :
  - la carence en iode (+++) ;
  - les facteurs génétiques (prédisposition familiale) ;
  - les facteurs hormonaux (puberté, grossesse) ;
  - le tabac ;
  - les aliments contenant des thiocyanates, qui perturbent l'utilisation de l'iode par la cellule thyroïdienne (choux, navet, soja).

C. Exploration d'un goitre

1. Clinique

- L'interrogatoire précise :
  - l'origine géographique ;
  - les antécédents familiaux de goitre ;
  - la date d'apparition (puberté, grossesse) et l'ancienneté ;
  - les signes de compression :
    - dyspnée inspiratoire par compression trachéale ITEM 198 ;
    - dysphonie par compression récurrentielle ITEM 337 ;
    - dysphagie par compression œsophagienne.
- L'inspection peut permettre le diagnostic de goitre (il peut se voir à jour frisant). Elle recherche une turgescence jugulaire par compression veineuse par le goitre.
- La palpation permet :
  - de faire le diagnostic : le volume des lobes latéraux est supérieur à celui de la phalange terminale du pouce du sujet examiné ;
  - de chercher le caractère plongeant du goitre (les doigts en crochets derrière les sternocléidomastoïdiens ne peuvent pas atteindre le pôle inférieur des lobes thyroïdiens) ;

– d'apprécier son caractère homogène, en cas de goitre simple ;
– de préciser sa consistance (souple, ferme, dur) ;
– de confirmer son caractère indolore en cas de goitre simple.

2. Examens complémentaires

■ Il faut systématiquement faire :
– un *dosage de la TSH* : elle est normale en cas de goitre simple ;
– une *échographie thyroïdienne*, qui :
• confirme le diagnostic : volume thyroïdien supérieur à 18 ml chez la femme et 20 ml chez l'homme ;
• détecte la présence éventuelle de nodules.

■ Les autres examens pouvant être réalisés sont :
– une radiographie de la trachée et du thorax à la recherche d'une déviation ou d'une compression trachéale en cas de goitre volumineux ou plongeant ;
– ou une TDM cervicothoracique *sans* injection d'iode, en cas de goitre plongeant.

D. Histoire naturelle

■ Le goitre simple évolue de façon quasi inéluctable vers un goitre multinodulaire (*fig. 241-1*).

■ Le goitre multinodulaire peut se compliquer de :
– passage à la toxicité, spontanée ou à la faveur d'une surcharge en iode ITEM 246 ;
– compression :
• trachéale, responsable d'une dyspnée inspiratoire ITEM 198 ;
• récurrentielle, responsable d'une dysphonie ITEM 337 ;
• œsophagienne, responsable d'une dysphagie ;
• veineuse, responsable d'une turgescence jugulaire ;
– suspicion de malignité au sein d'un des nodules qui le composent.

E. Traitement

■ Il n'existe pas de consensus concernant la prise en charge thérapeutique du goitre simple et multinodulaire non compliqué.

■ Plusieurs attitudes sont envisageables :
– une surveillance simple :
• pour les goitres nodulaires (sans indication chirurgicale) ;
• clinique et échographique ;

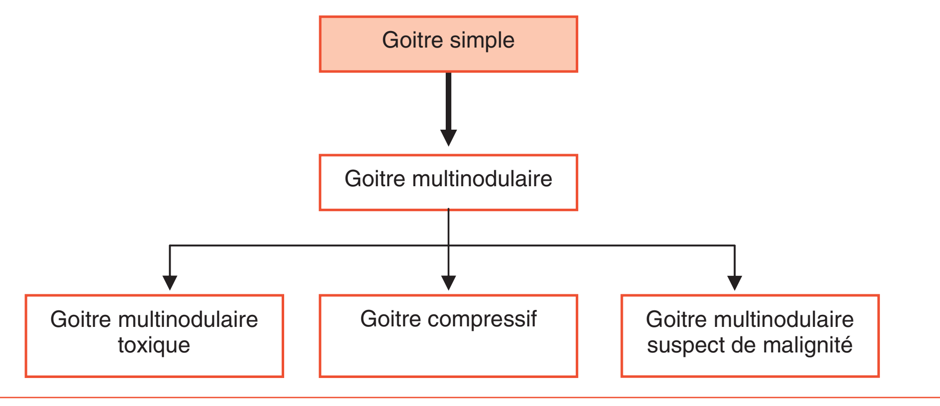


Fig. 241-1. Évolution du goitre simple.

- l'instauration d'un traitement par thyroxine (Lévothyrox®) :
  - pour les goitres simples (sans nodules, ++), récents ;
  - en visant un freinage modéré de la TSH (entre la borne inférieure du laboratoire et 0,5 mUI/l) ;
  - en arrêtant le traitement s'il est inefficace (absence ou très faible diminution de volume dans l'année suivant le début du traitement) ;
  - en cas d'efficacité, la durée du traitement n'est pas codifiée (l'efficacité sur le volume du goitre disparaît à l'arrêt du traitement) ;
- la chirurgie (thyroïdectomie totale) :
  - en cas de goitre compliqué (compressif, multinodulaire toxique ou suspect de malignité) ;
  - de goitre très volumineux inesthétique.

■ Le traitement préventif du goitre repose sur une consommation iodée journalière suffisante (150 µg par jour, grâce à l'iodation du sel de cuisine et à la consommation d'aliments riches en iode, notamment les poissons et les crustacés).

II. NODULES THYROÏDIENS

A. Épidémiologie

■ Les nodules thyroïdiens sont très fréquents.

■ Leur fréquence augmente :
- avec l'âge (environ 40 % de la population sont porteurs de nodules à 40 ans, 50 % à 50 ans, 60 % à 60 ans) ;
- et chez les femmes.

■ L'histoire naturelle des nodules est mal connue :
- certains semblent pouvoir régresser ;
- d'autres restent stables ;
- et, enfin, d'autres augmentent de volume.

B. Conduite à tenir devant des nodules thyroïdiens

1. Clinique

■ L'objectif est de rechercher des arguments en faveur de la malignité.

■ Terrain :
- homme de plus de 60 ans ;
- âge inférieur à 20 ans ;
- antécédent d'irradiation cervicale dans l'enfance ;
- antécédent familial de cancer thyroïdien (en particulier médullaire), de phéochromocytome ITEM 130, d'hyperparathyroïdie primaire ITEM 319.

■ Interrogatoire :
- nodule d'apparition récente, augmentant de taille rapidement ;
- recherche de signes de compression (dyspnée, dysphonie ITEM 337, dysphagie) ;

Tableau 241-I. Étiologie des nodules douloureux

Thyroïdite subaiguë de De Quervain
Kyste thyroïdien (en formation ou en cas d'hémorragie intrakystique)
Cancer médullaire de la thyroïde
Lymphomes

- recherche de symptômes évocateurs de cancer médullaire de la thyroïde : flush et diarrhée motrice ;
- recherche de signes de métastases : douleurs osseuses.

- Examen clinique :
  - caractéristiques du nodule :
    - taille (> 3 cm) ;
    - consistance (dure, pierreuse) ;
    - adhérent ;
    - mal limité ;
    - indolore (étiologie des nodules douloureux : *tableau 241-I*) ;
  - présence d'adénopathies ITEM 291 ;
  - recherche de signes de métastases osseuses.

Remarque : La recherche de signes cliniques de métastases pulmonaires (site privilégié de métastases des cancers thyroïdiens) est difficile.

Aucun critère n'est formel : un nodule d'allure banale peut également se révéler être un cancer.

2. Examens complémentaires

a) Dosage de la TSH

- Le dosage de la TSH en première intention est obligatoire.
- Elle peut être :
  - basse : il faut alors adopter la conduite à tenir en cas de diagnostic d'une hyperthyroïdie ITEM 246 ;
  - haute : il faut alors faire le diagnostic de l'hypothyroïdie ITEM 248 et avoir, pour le nodule, la même attitude que si la TSH était normale ;
  - normale : il faut adopter la conduite à tenir détaillée ci-après.
- Jusqu'à présent, la ponction systématique de tout nodule solide de plus de 1 cm était recommandée. Cette attitude systématique est de plus en plus discutée. L'indication de la cytoponction d'un nodule thyroïdien sera posée de préférence par le spécialiste.

b) Échographie cervicale

- En cas de TSH normale, il est habituel de réaliser en deuxième intention une échographie cervicale.
- Elle précise :
  - concernant les nodules :
    - leur nombre ;

Tableau 241-II. Arguments échographiques en faveur de la malignité ou de la bénignité d'un nodule

Arguments en faveur de la malignité	Arguments en faveur de la bénignité
Taille > 3 voire 4 cm Hypoéchogène, solide Mal limité Vascularisation centrale importante Présence de microcalcifications Présence d'adénopathies cervicales suspectes	Taille < 3 cm Hyperéchogène Contours nets Faible vascularisation (périphérique) Absence d'adénopathies

- leur taille ;
- leur localisation ;
- leur échogénicité et leur structure (solide, liquide, mixte) ;
- leur contour (bien ou mal limité) ;
- leur vascularisation ;
- la présence de calcifications ;

– la présence d'adénopathies cervicales ;

– le caractère compressif d'un éventuel goitre, voire d'un nodule.

■ Elle s'accompagne d'un schéma avec la localisation des nodules et des adénopathies.

■ Elle permettra de suivre l'évolution du ou des nodules.

■ Les caractéristiques échographiques suspectes ou rassurantes d'un nodule sont résumées dans le *tableau 241-II.*

c) *Cytoponction à l'aiguille fine*

■ L'ensemble des informations obtenues au terme de ces étapes permet de sélectionner les nodules pouvant faire l'objet d'une cytoponction à l'aiguille fine.

■ Cet examen est réalisé :

– avec ou sans guidage échographique (en cas de nodule palpable) ;

– sans anesthésie.

■ La cytoponction à l'aiguille fine est contre-indiquée en cas de prise d'anticoagulant et est déconseillée en cas de prise d'aspirine ou de clopidogrel. 0

■ Les nodules de moins de 1 cm ne doivent pas faire l'objet d'une cytoponction (sauf exception).

■ Tout nodule solide de plus de 1 cm peut faire l'objet d'une cytoponction. Plus un nodule est gros et plus la cytoponction aura de chance de méconnaître la malignité (en raison du risque de ponctionner une zone sans cellules cancéreuses).

■ Les nodules kystiques volumineux peuvent être traités par cytoponction évacuatrice avec analyse du liquide.

■ Les résultats de l'analyse cytologique peuvent être :

– aspect bénin : indication à une surveillance ;

– aspect malin : indication à une chirurgie ;

– aspect douteux : discuter une chirurgie ou une nouvelle cytoponction ;

– ininterprétable dans 10 % à 20 % des cas (même pour un opérateur entraîné) : répéter la cytoponction.

d) Scintigraphie à l'^{123}I ou au technétium 99

- La scintigraphie a perdu de son importance pour l'exploration des nodules thyroïdiens lorsque la TSH est normale.
- Elle consiste en l'injection d'un traceur marqué avec acquisition des images centrées sur la thyroïde au bout de quelques heures. Elle est contre-indiquée chez la femme enceinte.
- Cet examen n'a pas d'intérêt :

O – pour les nodules inférieurs à 1 cm, qui ne seront pas visualisés ;

  – en contexte de surcharge iodée (injection récente d'iode lors d'un scanner) avec une TSH normale : elle sera blanche (*fig. 241-2*).
- Il faut retenir qu'un nodule hyperfixant (ou chaud) est bénin. En revanche, le caractère hypofixant (ou froid) du nodule n'oriente pas sur son caractère bénin ou malin (*fig. 241-3*).

Remarque : La scintigraphie peut être réalisée, pour certains, si la TSH est dans les valeurs basses de la normale (en pratique inférieure à 1 mUI/l), à la recherche d'un

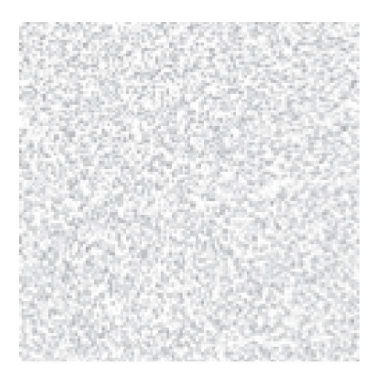


Fig. 241-2. Scintigraphie blanche.

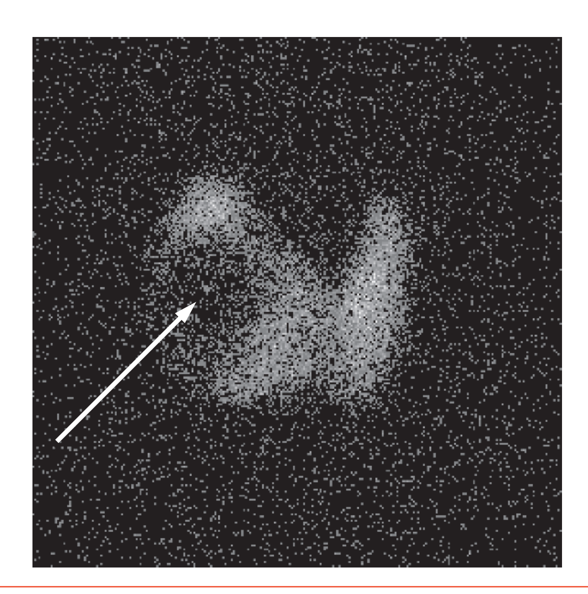


Fig. 241-3. Aspect d'un nodule froid sur une scintigraphie thyroïdienne.

nodule hyperfixant (ou chaud) pratiquement toujours bénin. La cytoponction est inutile dans ce cas.

C. Traitement

1. Surveillance simple

- En cas de nodule < 1 cm, sans avoir réalisé de cytoponction.
- En cas de nodule dont la taille est comprise entre 1 et 3, voire 4 cm, le plus souvent après réalisation d'une cytoponction en faveur de la bénignité.
- La surveillance est clinique et échographique à 1 an initialement puis avec une fréquence adaptée à l'évolution du nodule (espacement de la surveillance si le nodule garde un aspect et une taille stable).
- On peut discuter de répéter une cytoponction bénigne :
  - 1 an après la première, de façon systématique ;
  - seulement si le nodule ponctionné augmente de taille ou acquiert des caractéristiques suspectes.

2. Intervention chirurgicale

- Avec une indication formelle en cas de nodule malin à la cytoponction.
- À discuter en cas de nodule > 3, voire 4 cm, parfois malgré une cytoponction ininterprétable.
- En cas de kyste récidivant après cytoponction évacuatrice.
- À discuter en cas de cytologie douteuse.
- En cas d'intervention chirurgicale, le bilan préopératoire comprend obligatoirement :
  - un dosage de calcitonine (pour ne pas méconnaître un cancer médullaire de la thyroïde impliquant un geste chirurgical rigoureux et large) ; 0
  - un dosage de calcémie (pour traiter une éventuelle hyperparathyroïdie primaire dans le même temps) ITEM 319.
- La chirurgie doit être réalisée par un opérateur entraîné. Elle impose une hospitalisation d'environ 3 jours.
- Elle peut consister en :
  - une lobo-isthmectomie (avec examen extemporané au microscope, dans l'idéal) en cas de nodule unique, complétée éventuellement par une totalisation de la thyroïdectomie et un curage ganglionnaire en cas de malignité à l'examen extemporané ;
  - une thyroïdectomie totale d'emblée (avec examen extemporané au microscope, dans l'idéal) en cas de nodules multiples bilatéraux, avec curage ganglionnaire si au moins un des nodules est suspect de malignité.
- Les risques spécifiques dont le patient doit être informé sont :
  - la dysphonie ITEM 337 par atteinte récurrentielle unilatérale, le plus souvent transitoire, exceptionnellement définitive (une atteinte récurrentielle bilatérale est responsable d'une dyspnée aiguë et est exceptionnelle) ;
  - l'hypoparathyroïdie postopératoire, le plus souvent transitoire, exceptionnellement définitive ;

– un hématome cervical postopératoire (imposant une surveillance stricte les 24 premières heures).

- Ces risques sont limités (3 % à 5 % des cas) si la chirurgie est réalisée par un opérateur entraîné.
- Il faut informer le patient de la nécessité de prendre une hormonothérapie substitutive à vie en cas de thyroïdectomie totale.

Indications du dosage de calcitonine

- Antécédent familial de cancer médullaire de la thyroïde ou de pathologie évocatrice de NEM2.
- Diarrhée, flush.
- Nodule sensible.
- Nodule chez l'enfant, l'adolescent.
- 0 Avant une chirurgie thyroïdienne d'un nodule.

III. CANCERS THYROÏDIENS

A. Épidémiologie

Les cancers thyroïdiens sont relativement peu fréquents. Ils représentent 1 % de tous les cancers. Il faut noter une augmentation de l'incidence des microcancers (< 1 cm) différenciés, actuellement mieux diagnostiqués (grâce au progrès de l'échographie et des techniques anatomopathologiques).

B. Classification

- Les cancers peuvent se développer à partir :
  – des cellules vésiculaires :
    - cancers papillaires ;
    - cancers vésiculaires ;
    - cancers indifférenciés (anaplasiques) ;
  – des cellules C : cancers médullaires de la thyroïde (CMT) ;
  – de cellules non épithéliales :
    - lymphomes ;
    - métastases.
- Les cancers thyroïdiens différenciés, développés à partir des cellules vésiculaires (où sont synthétisées les hormones thyroïdiennes et où est stockée la thyroglobuline) sont TSH-dépendants. La TSH joue un rôle de facteur de croissance des cellules cancéreuses.

C. Cancers différenciés

1. Cancers papillaires

- Ce sont les plus fréquents (environ 70 à 80 % des cancers thyroïdiens).
- Ils ont un excellent pronostic (environ 95 % de survie à 20 ans).
- Les métastases ganglionnaires sont fréquentes. Les métastases à distance sont plus rares.

2. Cancers vésiculaires

- Ils sont moins fréquents (10 % à 20 % des cancers thyroïdiens).
- Ils sont de moins bon pronostic que les cancers papillaires (80 % de survie à 20 ans).
- Les métastases à distance (poumon, os) sont plus fréquentes que pour les cancers papillaires.

3. Facteurs pronostiques

- Âge > 45 ans.
- Taille du cancer.
- Présence de métastases à distance.
- Présence de métastases ganglionnaires.

4. Traitement

- Les modalités exactes du traitement (chirurgie et iode 131) ne font pas l'objet d'un consensus.
- Si le diagnostic de malignité est fait en préopératoire, il est réalisé :
  - une thyroïdectomie totale ;
  - un curage ganglionnaire cervical.
- Dans les autres cas, l'intervention consiste :
  - en une lobo-isthmectomie avec examen extemporané (s'il est possible) ;
  - complétée éventuellement par une totalisation de la thyroïdectomie et un curage ganglionnaire en cas de malignité à l'examen extemporané.
- Pour les microcarcinomes (< 1 cm) papillaires traités par lobo-isthmectomie, il est accepté de ne pas réintervenir s'ils sont :
  - unifocaux ;
  - strictement intrathyroïdiens ;
  - sans métastases ganglionnaires.
- Pour les macrocarcinomes (> 1 cm), et rarement pour les microcarcinomes un traitement complémentaire par iode 131 à dose thérapeutique (gélule de 100 mCi d'iode 131) peut être administré, *après décision pluridisciplinaire*. Il a pour but de :
  - détruire les tissus thyroïdiens microscopiques restant après la chirurgie ;
  - faire le bilan d'extension (grâce à la réalisation d'image scintigraphique « corps entier » 5 jours après l'administration d'iode 131) ;
  - prévenir le risque de récidive.
- Les cancers différenciés étant hormonodépendants, un traitement par lévothyroxine (Lévothyrox®) à dose freinatrice est ensuite prescrit. L'objectif est d'obtenir une TSH en dessous de la borne inférieure du laboratoire avec une T3L normale.

5. Surveillance

- Elle repose sur :
  - la clinique (palpation de la loge thyroïdienne et des aires ganglionnaires cervicales) ;

– le dosage de la thyroglobuline (elle est indétectable après traitement complémentaire par iode 131, puisqu'il ne reste plus aucun tissu thyroïdien) et de la TSH;
– l'échographie;
– la scintigraphie à l'iode 131 (dans certains cas).

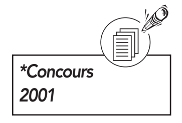
- La surveillance :
  – est maintenue à vie;
  – se fait de façon rapprochée la première année;
  – puis est de fréquence adaptée aux facteurs pronostiques.

D. Cancers anaplasiques

- Ils sont plus rares (moins de 5 % des cancers thyroïdiens).
- Ils sont de très mauvais pronostic.
- La chirurgie est le plus souvent incomplète.
- Les traitements par radiothérapie et chimiothérapie peuvent se discuter.

E. Cancers médullaires de la thyroïde

- Ils représentent 5 % à 10 % des cancers de la thyroïde.
- Ils dérivent des cellules C produisant de la calcitonine et sont capables de sécréter cette hormone.
- Le dosage de la calcitonine est utilisé pour le diagnostic.
- Les cancers médullaires de la thyroïde se présentent sous deux formes :
  – sporadique (75 % des cas);
  – familial (25 % à 40 % des cas selon les séries) :
    • isolé;
    • dans le cadre d'une néoplasie endocrinienne multiple de type 2 (NEM2)*, associant cancer médullaire de la thyroïde, phéochromocytome ITEM 130 et hyperparathyroïdie primaire ITEM 319.


*Concours 2001

- Tout diagnostic de cancer médullaire de la thyroïde impose une enquête familiale à la recherche d'antécédents évocateurs de NEM2.
- Le diagnostic de NEM2 se fait par recherche de la mutation du proto-oncogène *RET* ITEM 31 :
  – chez le patient;
  – puis chez les apparentés informés par le patient de l'existence d'une mutation dans la famille.
- Le diagnostic de NEM2 est fondamental :
  – pour le patient :
    • il permet de dépister un phéochromocytome à opérer avant le cancer médullaire de la thyroïde;
    • il permet de dépister une hyperparathyroïdie primaire qui sera opérée dans le même temps;
  – pour la famille : il permet le dépistage et le traitement précoce des apparentés porteurs de la mutation responsable de la NEM2.

O

- Le traitement du cancer médullaire de la thyroïde consiste en une thyroïdectomie totale avec curage ganglionnaire cervical bilatéral. La thyroxine (Lévothyrox®) est donnée à dose substitutive (et non freinatrice) en postopératoire.
- La surveillance repose sur :
  - la clinique (palpation de la loge thyroïdienne et des aires ganglionnaires cervicales) ;
  - le dosage de calcitonine et d'ACE ;
  - l'échographie cervicale.
- Elle est maintenue à vie.

Fiche **Dernier tour**

Goitre et nodules thyroïdiens

- Goitre et nodules thyroïdiens sont très fréquents.
- Le goitre simple correspond à :
  - une augmentation du volume thyroïdien ;
  - sans dysthyroïdie ;
  - sans pathologie inflammatoire ou maligne ;
  - sans nodule.
- L'histoire naturelle du goitre simple est d'évoluer vers un goitre multinodulaire, qui peut se compliquer :
  - d'un passage à la toxicité avec apparition d'une hyperthyroïdie (spontanément ou lors d'une surcharge iodée) ;
  - de signes compressifs (dyspnée, dysphonie, dysphagie).
- Le bilan minimal en cas de goitre ou de nodules comporte :
  - un dosage de TSH ;
  - une échographie thyroïdienne.
- Tout nodule solide de plus de 1 cm peut faire l'objet d'une cytoponction à l'aiguille fine.
- La conduite à tenir pour l'exploration de nodules thyroïdiens est résumée en *figure 241-4.*
- Avant toute intervention chirurgicale pour un nodule thyroïdien, il faut doser :
  - la calcitonine, pour ne pas méconnaître un cancer médullaire de la thyroïde ; **O**
  - la calcémie, pour traiter une éventuelle hyperparathyroïdie primaire dans le même temps.
- Le traitement des cancers thyroïdiens différenciés consiste en :
  - une thyroïdectomie totale (après examen extemporané) avec curage ganglionnaire ;
  - l'administration d'une dose thérapeutique d'iode 131 après décision pluridisciplinaire ;
  - la prescription d'un traitement par thyroxine (Lévothyrox®) à dose freinatrice.
- Le diagnostic de cancer médullaire de la thyroïde :
  - repose sur le dosage de calcitonine ;
  - impose une enquête à la recherche d'une NEM2.
- Le traitement des cancers médullaires de la thyroïde consiste en :
  - une thyroïdectomie totale avec curage ganglionnaire bilatéral ;
  - la prescription d'un traitement par thyroxine (Lévothyrox®) à dose substitutive.

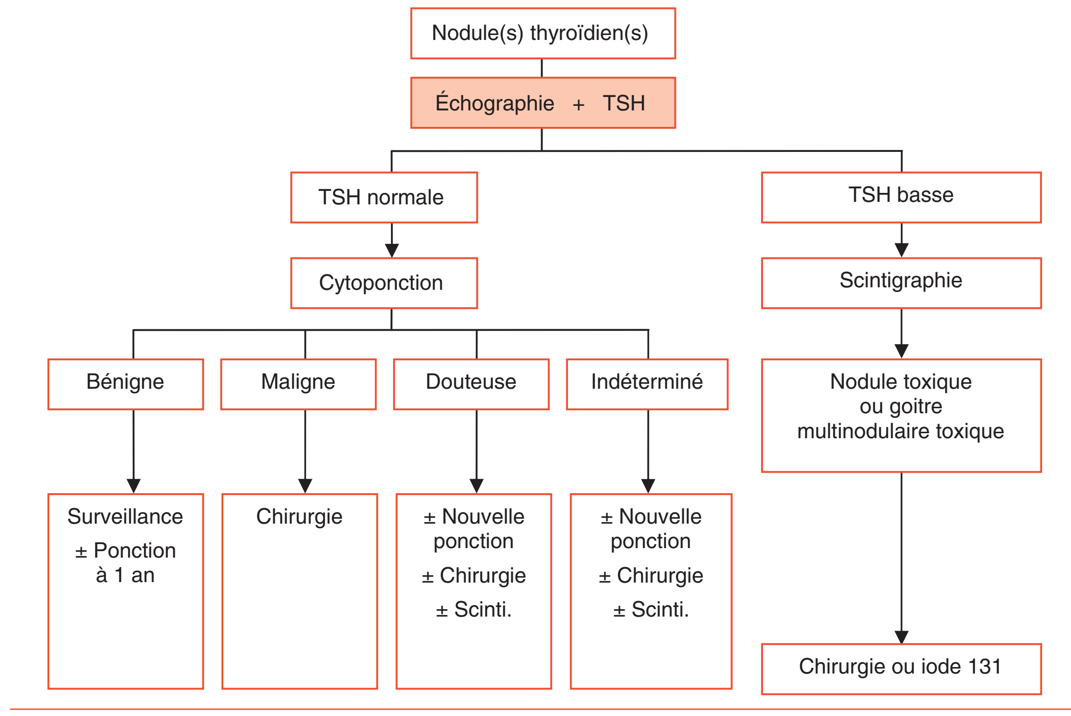


Fig. 241-4. Conduite à tenir devant un ou des nodules thyroïdiens.

ITEM 246

Hyperthyroïdie

	Tour 1	Tour 2	Tour 3	Dernier tour
Date				

OBJECTIFS

- Diagnostiquer une hyperthyroïdie.
- Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient.

LIENS TRANSVERSAUX

Orientation diagnostique et clinique

ITEM 63 Confusion, dépression, démences chez le sujet âgé.

ITEM 184 Agitation et délire aigus.

ITEM 295 Amaigrissement.

Diagnostic étiologique

ITEM 83 Hépatites virales. Anomalies biologiques hépatiques chez un sujet asymptomatique.

Complications

ITEM 56 Ostéoporose.

ITEM 132 Angine de poitrine et infarctus myocardique.

ITEM 175 Prescription et surveillance d'un traitement antithrombotique.

ITEM 230 Coma non traumatique.

ITEM 236 Fibrillation auriculaire.

ITEM 250 Insuffisance cardiaque de l'adulte.

ITEM 319 Hypercalcémie (avec le traitement).

Traitement

ITEM 143 Agranulocytose médicamenteuse : conduite à tenir.

Sujets tombés au concours de l'Internat : 2000



- 2000 :

Une femme âgée de 76 ans est hospitalisée pour une altération de l'état général avec palpitations. Parmi ses antécédents, on note une cholécystectomie 17 années auparavant et une hypertension artérielle traitée par lisinopril 20 mg (Zestril®). L'auscultation cardiaque retrouve un rythme irrégulier avec une fréquence ventriculaire à 120 par minute. La pression artérielle couchée est à 135/85 mmHg. L'auscultation pulmonaire est normale. Les aires ganglionnaires sont libres. La palpation abdominale est non douloureuse et ne perçoit pas d'anomalies. Les réflexes ostéotendineux sont présents. L'examen cervical objective un goitre multinodulaire de volume modéré. L'électrocardiogramme montre une arythmie complète par fibrillation auriculaire. L'ionogramme sanguin est normal. La numération formule sanguine objective : hémoglobine : 13,7 g/dl ; leucocytes : 4 500/mm³, dont 2 800 polynucléaires neutrophiles ; plaquettes : 220 000/mm³. TSH : 0,01 mU/l (normes comprises entre 0,35 et 4).



1) Éléments sur lesquels repose le diagnostic positif ?
2) Dosage pour compléter le diagnostic positif ?



3) Diagnostic étiologique ? Examen complémentaire pour faire ce diagnostic ?
4) Complications de l'hyperthyroïdie ?
5) Traitement ?

CONSENSUS

• Diagnostic et surveillance biologiques de l'hyperthyroïdie de l'adulte, ANAES, février 2000. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/hyperthy_recos.pdf
• Guide ALD n° 6 - Hépatite chronique C, HAS, mai 2006 http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/06-072_hepat-c_internet_sans_liste.pdf
• Guide ALD n° 6 - hépatite chronique B, HAS, octobre 2006 http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/07-007_hepatite_b_internet_sans_liste.pdf

POUR COMPRENDRE…

- L'hyperthyroïdie périphérique est une pathologie fréquente.
- L'hyperthyroïdie est responsable d'un syndrome de thyrotoxicose.
- Il existe deux types d'hyperthyroïdie :
  - périphérique, fréquente ;
  - centrale, exceptionnelle.
- Quatre causes d'hyperthyroïdie périphérique fréquentes sont à connaître :
  - maladie de Basedow ;
  - adénome toxique ;
  - goitre multinodulaire toxique ;
  - hyperthyroïdie iatrogène.
- La cause la plus fréquente d'hyperthyroïdie avant 40 ans chez la femme est la maladie de Basedow.
- Après 60 ans, les causes principales d'hyperthyroïdie sont l'adénome et le goitre multinodulaire toxique.
- Les complications de ce syndrome, notamment cardiaque (arythmie complète par fibrillation auriculaire avec risque d'AVC) et osseuse (ostéoporose à long terme), peuvent être graves et doivent donc pas être méconnues.

I. PHYSIOPATHOLOGIE

- La thyroïde fabrique deux types d'hormones, libérées dans la circulation sanguine :
  - la thyroxine (T4), majoritairement ;
  - la triiodothyronine (T3).
- Elles sont majoritairement liées à une protéine porteuse, la TBG (*thyroxine binding globulin*).
- La T3 libre (notée T3L) est l'hormone active. Il existe une conversion périphérique de T4 en T3 dans les tissus cibles.
- Les dosages actuels dosent uniquement la fraction libre de l'hormone.

A. Rôle des hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes ont des effets multiples :

- généraux : augmentation de la production de chaleur, augmentation du métabolisme basal ;
- cardiovasculaires : augmentation de la contractilité et de la fréquence cardiaque, d'où une augmentation du débit cardiaque ;
- sur le système nerveux : effet sur le développement du système nerveux fœtal ;
- osseux : majoration de l'activité ostéoclastique ;
- sur le tissu adipeux : majoration de la lipolyse ;
- hépatique : stimulation de la néoglucogenèse et de la glycogénolyse résultant en une augmentation de la glycémie.

B. Synthèse des hormones thyroïdiennes

- La synthèse des hormones thyroïdiennes fait intervenir :
  - le captage de l'iodure par un transporteur spécifique ;
  - l'organification de l'iodure par la thyroperoxydase (TPO) ;
  - la fabrication de T4 et T3 à partir de l'iodure et de la thyroglobuline, protéine spécifique produite par la thyroïde.
- La synthèse des hormones thyroïdiennes et la croissance de la glande sont sous contrôle de la TSH (*thyroid stimulating hormone*), produite par les cellules thyréotropes de l'hypophyse.
- La TSH agit par l'intermédiaire d'un récepteur membranaire (le récepteur de la TSH).
- La TSH est elle-même sous la dépendance de la TRH (*thyrotropin releasing hormone*) synthétisée par l'hypothalamus.
- Lors d'une augmentation de la concentration des hormones thyroïdiennes en périphérie, la synthèse de TRH et de TSH est inhibée par rétrocontrôle négatif sur l'hypothalamus et l'hypophyse, afin de diminuer la production d'hormones thyroïdiennes (*fig. 246-1*).

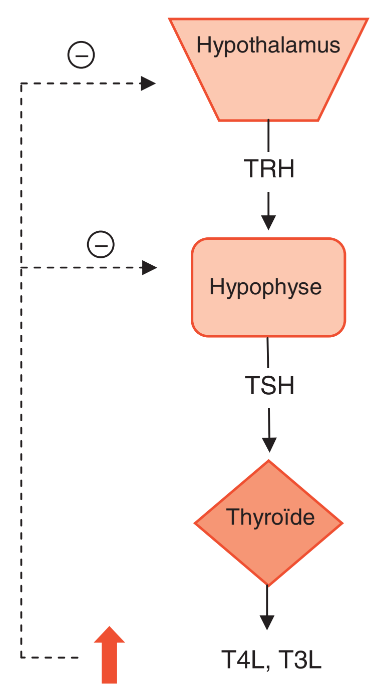


Fig. 246-1. Boucle de régulation de l'axe thyréotrope.

C. Mécanismes physiopathologiques

1. Hyperthyroïdies périphériques

Les mécanismes des hyperthyroïdies périphériques sont multiples :

- stimulation du récepteur de la TSH :
  - par des anticorps anti-récepteurs de la TSH, dans la maladie de Basedow ;
  - par l'hormone chorionique gonadotrophique, dans les hyperthyroïdies de la grossesse ;
- mutation activatrice du gène du récepteur de la TSH, dans les hyperthyroïdies par nodule ou goitre multinodulaire toxique ;
- libération des stocks d'hormones thyroïdiennes par destruction de la glande, secondaire à un processus inflammatoire ou infectieux, dans les thyroïdites subaiguës de De Quervain et les thyroïdites silencieuses et par surcharge iodée ;
- apport exogène d'hormones thyroïdiennes.

2. Hyperthyroïdies centrales

En cas de pathologie hypothalamo-hypophysaire, c'est la production de TSH qui est augmentée. Son taux est normal ou élevé, et c'est l'augmentation des taux d'hormones périphériques au-dessus des valeurs normales du laboratoire qui permet de poser le diagnostic. Cette situation est beaucoup plus rare.

II. DÉFINITION ET ÉPIDÉMIOLOGIE

- L'hyperthyroïdie est un excès d'hormones thyroïdiennes :
  - par atteinte primaire de la glande thyroïde (hyperthyroïdie périphérique) : la TSH est basse ou effondrée ;
  - par atteinte hypothalamo-hypophysaire (hyperthyroïdie centrale) : la TSH est normale ou augmentée.
- L'hyperthyroïdie périphérique peut être :
  - patente (ou clinique) : le taux de T4 et celui de T3 sont au-dessus des valeurs normales du laboratoire ;
  - infraclinique : le taux de T4 et le taux de T3 sont dans les valeurs normales du laboratoire.
- L'hyperthyroïdie est environ sept fois plus fréquente chez les femmes.
- Les causes les plus fréquentes d'hyperthyroïdie périphérique sont :
  - la maladie de Basedow ;
  - l'adénome toxique ;
  - le goitre multinodulaire toxique ;
  - l'hyperthyroïdie par surcharge iodée.
- L'hyperthyroïdie centrale est exceptionnelle.

III. DIAGNOSTIC CLINIQUE

A. Syndrome de thyrotoxicose

- Signes généraux :
  - amaigrissement malgré un appétit conservé, voire une polyphagie ;
  - asthénie ;

– thermophobie, hypersudation (mains moites +++) ;
– syndrome polyuro-polydipsique, parfois, du fait de l'hypersudation.

■ Signes cardiaques :
– tachycardie sinusale, palpitations ;
– troubles du rythme, à type d'arythmie complète par fibrillation auriculaire (AC/FA) essentiellement ;

Penser à faire un ECG devant toute suspicion d'hyperthyroïdie. O

■ Signes neuropsychiques :
– nervosité, irritabilité, troubles du sommeil ;
– tremblements des extrémités ;
– réflexes vifs ;
– accélération du transit avec diarrhée motrice.

■ Signes musculaires :
– amyotrophie proximale, surtout des membres inférieurs ;
– parésie ou paralysie des membres inférieurs, exceptionnellement.

L'importance des manifestations dépend :

■ de l'étiologie et de la concentration des hormones thyroïdiennes ;
■ de la durée d'évolution ;
■ du terrain.

B. Terrains particuliers

■ Le sujet âgé :
– anorexie et amaigrissement important ITEM 295 ;
– amyotrophie importante ;
– apathie, dépression ITEM 63 ;
– agitation, délire et syndrome confusionnel ITEM 184 ;
– signes cardiaques :
  • troubles du rythme : tous les troubles peuvent être observés mais les plus fréquents sont à type d'arythmie complète par fibrillation auriculaire (AC/FA) ITEM 236 ; O


*Concours 2000

  • insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection ventriculaire gauche normale ou augmentée (cardiothyréose) ITEM 250 ;
  • décompensation d'une coronaropathie ITEM 132 ;
– ostéoporose ITEM 56.

■ Le nouveau-né :
– irritabilité, insomnie ;
– tachycardie ;
– HTA, insuffisance cardiaque ;
– amaigrissement ;
– avance de maturation osseuse.

■ L'enfant :
– trouble du comportement et difficultés scolaires ;
– accélération de la vitesse de croissance et avance de maturation osseuse ;
– retard pubertaire chez la fille, parfois.

C. Complications

- Complications cardiaques :
  0 – arythmie complète par fibrillation auriculaire (AC/FA) essentiellement ITEM 236 ;
  – insuffisance cardiaque à débit élevé.
- Complications neuropsychiques : état pseudo-maniaque.
- Complications osseuses :
  – ostéoporose ITEM 56 ;
  – hypercalcémie avec PTH basse ITEM 319.
- Complications endocriniennes :
  – déséquilibre d'un diabète sucré préexistant, voire apparition d'un trouble de la tolérance glucidique ;
  – gynécomastie, baisse de la libido chez l'homme ;
  – troubles menstruels avec dysovulation, voire aménorrhée secondaire exceptionnellement.
- Crise aiguë thyrotoxique.

La crise aiguë thyrotoxique ITEM 230

Elle est exceptionnelle depuis la préparation médicale systématique avant chirurgie ou traitement par iode 131. Favorisée par un stress (infection, intervention chirurgicale) en cas d'hyperthyroïdie sévère méconnue, la crise aiguë thyrotoxique est responsable de :
- fièvre ;
- diarrhée, vomissements ;
- déshydratation ;
- troubles du rythme, insuffisance cardiaque ;
- voire collapsus et coma.



IV. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

Le diagnostic positif de l'hyperthyroïdie primaire repose sur le dosage de la **TSH**, qui est inférieure à la normale.



Le dosage de T4L (fraction libre de la T4) et de T3L (fraction libre de la T3) permet d'apprécier la sévérité de l'hyperthyroïdie.*

Remarque : Il existe des hyperthyroïdies où seule la T3 est augmentée (« hyperthyroïdie à T3 »).

Exceptionnellement, si la conviction clinique est forte et que la TSH est normale, il faut doser la T4L et la T3L pour faire le diagnostic d'hyperthyroïdie centrale.


CONSENSUS

Diagnostic et surveillance biologiques de l'hyperthyroïdie de l'adulte (ANAES, février 2000)

Diagnostic positif :
- en première intention : TSH ;
- en seconde intention : T4L et T3L ;

Les signes biologiques parfois associés à l'hyperthyroïdie sont :

- le déséquilibre d'un diabète sucré, voire l'apparition d'un trouble de la tolérance glucidique ;
- une hypercalcémie avec hypercalciurie et PTH basse ITEM 319 ;
- une cholestase (gamma-GT et phosphatases alcalines augmentées) ;
- une anémie, une leuconeutropénie, une thrombopénie ;
- une diminution du cholestérol total.

V. DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE

A. Maladie de Basedow

Il s'agit de l'étiologie la plus fréquente d'hyperthyroïdie.

Elle est liée à la présence d'anticorps anti-récepteurs de la TSH (aussi dénommés TRAK) stimulant les récepteurs de la TSH.

a) Terrain

- Femme jeune.
- Antécédents personnels ou familiaux de pathologie auto-immune :
  - isolées : purpura thrombopénique idiopathique, maladie de Biermer, diabète de type 1 ;
  - dans le cadre de polyendocrinopathie auto-immune de type 1 (hypoparathyroïdie primaire, insuffisance surrénalienne, candidose) ou de type 2 (diabète de type 1, vitiligo).

b) Clinique

- Signes de thyrotoxicose.
- Goitre :
  - homogène ;
  - diffus ;
  - élastique ;
  - indolore ;
  - parfois vasculaire (présence d'un thrill à la palpation et d'un souffle à l'auscultation de la thyroïde).
- Manifestations cliniques spécifiques de la maladie, parfois présentes :
  - l'orbitopathie, ou ophtalmopathie ;
  - le myxœdème prétibial.

L'ophtalmopathie :

- est liée à une atteinte inflammatoire des muscles orbitaires et/ou des tissus adipeux péri-oculaires et rétro-orbitaires par un mécanisme auto-immun ;
- est inconstante cliniquement ;
- est plus fréquente et plus sévère chez les fumeurs ;
- peut précéder l'hyperthyroïdie (20 % des cas), l'accompagner (40 % des cas) ou survenir plus tardivement (40 % des cas) et évoluer pour son propre compte, indépendamment de l'hyperthyroïdie ;

- peut être responsable :
  - de rétraction palpébrale avec éclat du regard ;
  - d'asynergie oculopalpébrale (retard à la fermeture de la paupière supérieure) ;
  - d'un œdème des paupières ;
  - d'une hyperhémie conjonctivale avec larmoiement, picotements, photophobie ;
  - d'une exophtalmie :
    - uni- ou bilatérale ;
    - axile ;
    - réductible dans les formes non compliquées ;
    - mesurable grâce à l'exophtalmomètre de Hertel ;
  - d'une diplopie liée à des troubles oculomoteurs ;
- peut se compliquer d'une forme maligne (voir encadré).

L'importance et le caractère évolutif de l'ophtalmopathie peuvent être appréciés par IRM ou scanner orbitaire dans les formes importantes.

Le *myxœdème prétibial* :

- est exceptionnel ;
- se présente sous la forme d'un placard rouge ou rosé, surélevé, induré de la face antérieure des jambes (aspect de « peau d'orange »).

L'ophtalmopathie maligne

O Il s'agit d'une urgence thérapeutique.

Elle peut se manifester par :

- une exophtalmie importante, non réductible, avec inocclusion palpébrale pouvant entraîner une ulcération cornéenne ;
- une diplopie par paralysie complète d'un ou plusieurs muscles ;
- une baisse d'acuité visuelle par compression du nerf optique ;
- une hypertonie intraoculaire avec souffrance papillaire.

Elle implique :

- une consultation ophtalmologique en urgence ;
- une IRM orbitaire en urgence.

Sur le plan thérapeutique, on discutera :

- une corticothérapie systémique ;
- une radiothérapie orbitaire ;
- une chirurgie de décompression orbitaire.

c) Diagnostic

- Le diagnostic est clinique en cas d'ophtalmopathie.
- Dans les autres situations, il repose sur :
  - le dosage des TRAK ;
  - l'échographie thyroïdienne : goitre homogène, hypoéchogène, hypervasculaire ;
  - la scintigraphie thyroïdienne à l'iode 123 (^{123}I) : hyperfixation diffuse, importante et homogène de l'iode (*fig. 246-2a*).

Remarque : La thyroïdite de Hashimoto peut être responsable dans sa phase initiale d'une hyperthyroïdie. On parle de hashitoxicose. Dans ce cas, le goitre est ferme, souvent bosselé et non vasculaire. La fixation de l'^{123}I est faible et hétérogène en

scintigraphie, et il n'y a pas d'anticorps anti-récepteurs de la TSH mais seulement des anticorps anti-TPO à un titre élevé ITEM 248.

B. Goitre multinodulaire toxique

Il est lié à une mutation activatrice du gène du récepteur de la TSH.

a) Terrain

- Sujets âgés de plus de 60 ans*.
- Porteurs d'un goitre multinodulaire (c'est l'évolution naturelle des goitres multinodulaires anciens).
- Séjournant en zone de carence iodée.
- Facteurs déclenchants possibles : injection d'iode ou prise de médicaments contenant de l'iode (amiodarone, Cordarone®).
- Pas d'antécédents personnels ou familiaux de pathologie auto-immune (mais antécédents familiaux de goitre possibles compte tenu de la fréquence de cette pathologie).



b) Clinique

- Palpation d'un goitre avec plusieurs nodules.

c) Diagnostic

- Échographie thyroïdienne : goitre avec plusieurs nodules supracentimétriques.
- Scintigraphie à l'^{123}I : hyperfixation de plusieurs nodules avec extinction du reste du parenchyme (*fig. 246-2b*).

d) Évolution

- Aggravation de l'hyperthyroïdie.

C. Adénome toxique

Il est lié à une mutation activatrice du gène du récepteur de la TSH.

a) Terrain

- Sujets âgés de plus de 60 ans.
- Séjournant en zone de carence iodée.
- Facteur déclenchant possible : injection d'iode ou prise de médicaments contenant de l'iode (amiodarone, Cordarone®).
- Pas d'antécédents personnels ou familiaux de pathologie auto-immune.

b) Clinique

- Palpation d'un nodule thyroïdien unique supracentimétrique.

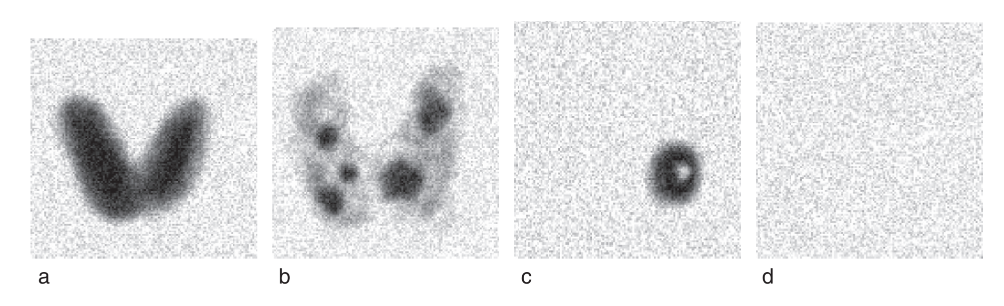


Fig. 246-2. Scintigraphie thyroïdienne à l'^{123}I.
a. Maladie de Basedow : hyperfixation diffuse, homogène de l'^{123}I. b. Goitre multinodulaire toxique : aspect en damier. c. Adénome toxique : hyperfixation du nodule avec extinction du reste de la glande thyroïde. d. Scintigraphie « blanche » (absence de fixation de l'^{123}I).

c) Diagnostic

- Échographie thyroïdienne : présence d'un nodule unique supracentimétrique.
- Scintigraphie thyroïdienne à l'^{123}I : hyperfixation du nodule avec extinction du reste de la glande thyroïde (*fig. 246-2c*).

d) Évolution

- Aggravation de l'hyperthyroïdie.

e) Adénome prétoxique

- TSH basse avec hormones périphériques normales.
- Hyperfixation du nodule avec hypofixation (sans extinction complète) du reste du parenchyme thyroïdien.
- Risque d'évolution vers la toxicité (4 % par an).
- Indication à une surveillance annuelle de la TSH.

D. Hyperthyroïdies à scintigraphie « blanche »

1. Thyroïdite subaiguë de De Quervain

Elle entraîne un relargage des stocks d'hormones thyroïdiennes secondaire à la destruction des thyréocytes (par inflammation vraisemblablement d'origine virale).

a) Terrain

- Prédominance féminine.
- Contexte d'infection virale, le plus souvent ORL.

b) Clinique

- Fébricule ou fièvre.
- Douleur cervicale antérieure irradiant vers les oreilles.
- Goitre douloureux à la palpation.

c) Diagnostic

- Essentiellement clinique.
- Syndrome inflammatoire biologique avec hyperleucocytose et élévation de la CRP.
- Échographie thyroïdienne : goitre hypoéchogène, hétérogène.
- Scintigraphie thyroïdienne à l'^{123}I : « blanche » (*fig. 246-2d*).

d) Évolution

- Retour à l'euthyroïdie en 2 à 3 mois dans 90 % des cas, après une phase transitoire d'hypothyroïdie biologique et/ou clinique.

2. Thyroïdite silencieuse

Elle entraîne un relargage des stocks d'hormones thyroïdiennes secondaire à la destruction des thyréocytes (par inflammation d'origine auto-immune).

a) Terrain

- Deux à 6 mois (voire 12 mois) après l'accouchement.
- Antécédents personnels de pathologie auto-immune.

b) Clinique

- Thyrotoxicose modeste (passant souvent inaperçue).
- Petit goitre ferme et indolore.

c) Diagnostic

- Anticorps anti-TPO positifs.
- Scintigraphie à l'^{123}I : « blanche » (en phase d'hyperthyroïdie).

d) Évolution

- Retour à l'euthyroïdie dans trois quarts des cas en quelques semaines à quelques mois, après une phase transitoire d'hypothyroïdie biologique et/ou clinique.

3. Thyrotoxicose factice

Elle est liée à l'ingestion cachée d'hormones thyroïdiennes.

a) Terrain

- Profession médicale ou paramédicale.
- Suivi d'un régime diététique.

b) Clinique

- Thyroïde non palpable ou petite thyroïde.

c) Diagnostic

- Échographie thyroïdienne : thyroïde de petite taille.
- Scintigraphie à l'^{123}I : « blanche ».
- Thyroglobuline : basse.

Remarque : Une suspicion de thyrotoxicose factice est la seule indication à un dosage de la thyroglobuline chez un patient adulte n'ayant pas été thyroïdectomisé.

E. Thyrotoxicose iatrogène

1. Hyperthyroïdies et surcharge iodée

Il en existe deux types :

- l'hyperthyroïdie *avec* surcharge iodée, ou de type 1 :
  - elle survient sur une thyroïde pathologique ;
  - la surcharge iodée révèle ou aggrave une maladie de Basedow, un goitre multinodulaire ou un adénome toxique ;
  - la scintigraphie à l'^{123}I est contrastée (fixation plus faible qu'en l'absence de surcharge iodée néanmoins) ;



- l'hyperthyroïdie *par* surcharge iodée (amiodarone ITEM 236, produits de contraste), ou de type 2 :
  - elle survient sur une thyroïde saine ;
  - elle est liée à une libération des stocks d'hormones thyroïdiennes par destruction des thyréocytes ;
  - la scintigraphie à l'^{123}I est « blanche ».

Le profil hormonal sous amiodarone

Il faut savoir faire le diagnostic différentiel entre l'hyperthyroïdie à l'amiodarone (Cordarone®) et le profil hormonal habituel sous ce traitement.

Le profil hormonal habituel sous amiodarone, qui n'est pas pathologique, est le suivant :

- T4 libre modérément élevée (par inhibition de la conversion périphérique de T4 en T3) ;
- T3 libre et TSH normales.



Diagnostic et surveillance biologiques de l'hyperthyroïdie de l'adulte (ANAES, février 2000)

En cas de traitement par amiodarone, il est recommandé de doser systématiquement la TSH :
- avant l'instauration du traitement ;
- tous les 6 à 12 mois pendant le traitement ;
- 6 à 12 mois après l'arrêt du traitement.

2. Autres situations

a) Terrain

- Traitement par immunomodulateur (interféron α pour une hépatite chronique C ITEM 83, interleukine pour certains cancers).
- Antécédents personnels de pathologie auto-immune, anticorps anti-TPO positifs.

b) Diagnostic

- Anticorps anti-TPO, voire anticorps anti-récepteurs de la TSH positifs en cas de révélation d'une pathologie auto-immune.
- Scintigraphie à l'^{123}I : hyperfixation diffuse.

c) Évolution

- Retour à la normale en 3 mois à l'arrêt de la cytokine.
- *Ou* : évolution biphasique : l'hyperthyroïdie est suivie par une phase d'hypothyroïdie définitive ou non après l'arrêt du traitement.
- *Ou* : évolution vers une hyperthyroïdie définitive malgré l'arrêt du traitement (surtout si les anticorps anti-TPO sont élevés au début du traitement).



Guide ALD n° 6 - Hépatite chronique C (HAS, mai 2006) et hépatite chronique B (HAS, octobre 2006)

En cas de traitement par interféron α, il est recommandé de doser systématiquement les anticorps anti-TPO avant le début du traitement et la TSH :
- avant l'instauration du traitement ;
- tous les 3 mois pendant le traitement ;
- 6 mois après l'arrêt du traitement.

F. Thyrotoxicose gravidique non auto-immune

Elle survient au cours du premier trimestre de la grossesse.

Elle est liée à la stimulation du récepteur de la TSH par l'HCG.

La TSH est freinée et les hormones périphériques sont :
- normales, le plus souvent (hyperthyroïdie infraclinique) ;
- modérément élevées, plus rarement ;
- franchement élevées, exceptionnellement, responsables d'une forme sévère de thyrotoxicose (*hyperemesis gravidarum*) avec absence de prise de poids et vomissements incoercibles.

Le diagnostic différentiel avec la maladie de Basedow repose sur la négativité des anticorps anti-récepteurs de la TSH.

Les manifestations régressent spontanément au deuxième trimestre.

G. Causes rares

1. Adénomes thyréotropes

- Production de TSH par les cellules tumorales responsable d'une hyperthyroïdie centrale.
- Étiologie exceptionnelle :
  - d'hyperthyroïdie ;
  - d'adénome hypophysaire (1 % des adénomes sécrétants).
- Macroadénome, le plus souvent.

a) Clinique

- Syndrome tumoral fréquent : céphalées, troubles visuels (à type d'hémianopsie bitemporale).
- Thyrotoxicose.

b) Biologie

- TSH normale ou élevée.
- T4L et T3L élevées.

c) Examens complémentaires

- IRM hypophysaire, avec séquences T1, T2, T1 + gadolinium, coupes frontale, sagittale et axiale.
- Champ visuel et acuité visuelle, le plus souvent anormaux.

2. Syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes

(Hors programme.)

3. Hyperthyroïdie familiale par mutation activatrice du récepteur de la TSH

(Hors programme.)

VI. CONDUITE À TENIR DEVANT UNE HYPERTHYROÏDIE

A. Interrogatoire

- Antécédents personnels ou familiaux de maladie auto-immune.
- Grossesse récente.
- Traitement en cours ou récemment arrêté (amiodarone, interféron).
- Injection récente d'iode.
- Profession (médicale, paramédicale).

B. Examen clinique

Palpation de la thyroïde à la recherche :

- d'un goitre homogène, élastique, indolore, parfois vasculaire ;
- d'un goitre douloureux avec irradiation vers les oreilles ;
- d'un goitre indolore, ferme ;
- d'un nodule ou d'un goitre multinodulaire palpable ;
- d'une thyroïde de taille normale ou de petite taille.

C. Examens complémentaires

1. Biologiques

- Pour le diagnostic positif, TSH en première intention puis T4L et T3L :
  - TSH basse, T4L et T3L normales : hyperthyroïdie périphérique infraclinique ;
  - TSH basse, T4L et/ou T3L augmentées : hyperthyroïdie périphérique patente ;
  - TSH normale ou haute, T4L et/ou T3L augmentées : hyperthyroïdie centrale (exceptionnelle).
- En préthérapeutique : NFS, plaquettes (avant un éventuel traitement par antithyroïdiens de synthèse).
- Pour évaluer le retentissement, en cas d'hyperthyroïdie importante (T4L et T3L franchement augmentées) :
  - glycémie à jeun, HbA1c chez les patients diabétiques ou à la recherche d'un trouble de la tolérance glucidique ;
  - calcémie (avec dosages simultanés de l'albuminémie, la calciurie des 24 heures, la phosphorémie, la 25-OH-vitamine D et la PTH).

0 ECG = à la recherche d'une AC/FA essentiellement.

2. Étiologiques

a) En cas d'hyperthyroïdie périphérique

- Biologie :
  - anticorps anti-récepteurs de la TSH (maladie de Basedow) ;
  - anticorps anti-TPO (hyperthyroïdie auto-immune) ;
  - CRP (en cas de suspicion de thyroïdite subaiguë de De Quervain) ;
  - thyroglobuline (en cas de suspicion de thyrotoxicose factice) ;
  - iodurie des 24 heures (pour authentifier une surcharge iodée).
- Échographie :
  - goitre ou petite thyroïde ;
  - signes de thyroïdite (glande hypoéchogène, hétérogène) ;
  - présence de nodule(s).
- Scintigraphie à l'^{123}I :
  - « blanche » ;
  - contrastée.

b) En cas d'hyperthyroïdie centrale

Le seul examen d'imagerie à demander est une IRM hypophysaire.

VII. TRAITEMENT

A. Traitement symptomatique

Le traitement symptomatique ne doit pas être oublié et comprend :

- le repos, éventuellement un arrêt de travail ;

- des sédatifs (benzodiazépines, hypnotiques), si besoin ;
- des bêtabloquants :
  – préférentiellement non cardiosélectifs (qui diminuent les tremblements en plus d'être bradycardisants) ;
  – classiquement le propranolol (Avlocardyl®) ;
  – sauf en cas de contre-indications (asthme, BPCO, BAV 2) ;
- anticoagulants en cas d'arythmie complète par fibrillation auriculaire (AC/FA) 0

Ne pas oublier la contraception efficace chez la femme jeune ayant une maladie de Basedow.

ITEM 175.

En cas d'ophtalmopathie basedowienne, il faut :

- conseiller l'arrêt du tabac (+++) ;
- prescrire des collyres protecteurs pour les formes modérées.

B. Traitements spécifiques

Le traitement varie selon l'étiologie de l'hyperthyroïdie. Il se fait :

- en ambulatoire, le plus souvent ;
- en hospitalisation, en cas de complications sévères et de contexte social ou de terrain particulier (par exemple, survenue d'une arythmie complète par fibrillation auriculaire chez un sujet âgé ou chez un sujet ayant des difficultés à comprendre les modalités de mise en route du traitement anticoagulant).

1. Maladie de Basedow

Les antithyroïdiens de synthèse sont le traitement de référence en cas de maladie de Basedow.

Il en existe trois :

- le carbimazole (Néo-Mercazole®) ;
- le benzylthiouracile (Basdène®) ;
- le propylthiouracyle, ou PTU (Proracyl®) ;

Ils inhibent la synthèse hormonale par blocage de la thyroperoxydase.

Le PTU inhibe en plus la conversion périphérique de T4 en T3.

a) Prescription

Il faut les prescrire :

- à doses d'attaque pendant 4 à 6 semaines ;
- puis à doses dégressives progressivement ;
- et, enfin, à dose d'entretien pendant 12 à 18 mois au total ;
- en respectant les contre-indications (peu nombreuses) :
  – pathologie hématologique grave ;
  – insuffisance hépatocellulaire (pour le carbimazole) ;
  – allaitement (pour le carbimazole et le benzylthiouracile).

Remarque : Certains maintiennent l'antithyroïdien de synthèse à plus forte dose et ajoutent de la lévothyroxine (Lévothyrox®) pour prévenir une hypothyroïdie.

b) Surveillance



Diagnostic et surveillance biologiques de l'hyperthyroïdie de l'adulte (ANAES, février 2000)

La surveillance repose sur :

- un dosage de T4L et/ou de T3L à réaliser 4 semaines après instauration du traitement puis toutes les 4 semaines jusqu'à normalisation des hormones périphériques ;
- la TSH ne doit être dosée que 3 mois plus tard ;
- pendant la phase d'entretien : dosage de TSH, T4 et/ou T3 tous les 3 mois.

La surveillance des anticorps anti-récepteurs de la TSH n'a pas d'intérêt. Leur persistance en fin de traitement est prédictive du risque de rechute.

c) Effets secondaires

Les principaux effets secondaires des antithyroïdiens de synthèse sont :

- les réactions allergiques cutanées, avec des allergies croisées possibles entre les différents antithyroïdiens de synthèse ;
- une élévation des enzymes hépatiques ;
- une neutropénie ;
- une agranulocytose (immunoallergique), brutale, exceptionnelle mais suffisamment grave pour devoir en informer systématiquement le patient ITEM 143.

O

O



Toute ordonnance d'antithyroïdiens de synthèse doit s'accompagner :

- d'une information sur le risque d'agranulocytose ;
- d'une ordonnance de NFS à faire en urgence en cas de fièvre ou d'angine, avec arrêt immédiat du traitement (repris après accord médical, en cas de PNN > 1 200/mm^3) ;
- d'une ordonnance de NFS à faire tous les 10 jours pendant les deux premiers mois de traitement puis lors de chaque contrôle de la fonction thyroïdienne tout au long du traitement ;
- de la prescription d'une contraception efficace chez la femme en âge de procréer.

En cas de neutropénie modérée (PNN > 1 200/mm^3), la surveillance de la NFS est rapprochée. Si les PNN sont inférieurs à 1 200/mm^3, le traitement est arrêté.

Si l'antithyroïdien de synthèse prescrit doit être arrêté, on peut discuter :

- un traitement radical (iode 131 ou chirurgie) ;
- la prescription d'un autre antithyroïdien de synthèse, avec une surveillance rapprochée en raison du risque d'allergie croisée.

d) Rechute

À l'arrêt des antithyroïdiens de synthèse, le risque de rechute de la maladie de Basedow est d'environ 50 %. On peut alors proposer :

- un nouveau traitement par antithyroïdien de synthèse, pendant 12 à 18 mois ;

CONSENSUS

Diagnostic et surveillance biologiques de l'hyperthyroïdie de l'adulte (ANAES, février 2000)

Ordonnances de NFS :

- à faire en urgence en cas de fièvre ou d'angine, avec arrêt immédiat du traitement ;
- à faire tous les 10 jours pendant les deux premiers mois de traitement puis lors de chaque contrôle de la fonction thyroïdienne tout au long du traitement.

- l'administration d'iode 131 :
  - sous forme d'une gélule, prise en ambulatoire ;
  - après préparation par les antithyroïdiens de synthèse (c'est-à-dire traitement de quelques semaines permettant d'obtenir la normalisation des hormones périphériques) ;
  - en l'absence de contre-indications : femme enceinte, incontinence urinaire ;
  - après s'être assuré de la prise d'une contraception efficace (chez la femme en âge de procréer) pendant les six mois qui suivent le traitement ;
  - après avoir discuté une corticothérapie préalable pour prévenir l'aggravation d'une ophtalmopathie sévère ;
  - après avoir informé le patient du risque d'hypothyroïdie à long terme ;
- une thyroïdectomie totale ou subtotale :
  - après préparation par les antithyroïdiens de synthèse ;
  - après avoir informé le patient des risques :
    - d'atteinte du nerf récurrent (dysphonie en cas d'atteinte unilatérale ; dyspnée aiguë, exceptionnellement, constatée immédiatement en cas d'atteinte bilatérale) ;
    - d'hypoparathyroïdie transitoire ou définitive.

Remarque : Il s'agit de l'attitude thérapeutique classique en France. Dans d'autres pays (États-Unis notamment), le traitement par iode 131 est souvent appliqué en première intention.

e) Chez la femme enceinte

- Le passage transplacentaire d'anticorps anti-récepteurs de la TSH peut créer une hyperthyroïdie fœtale et néonatale. Ces anticorps peuvent persister après traitement de la maladie de Basedow chez la mère et doivent être recherchés même si la maladie est apparemment guérie. Si leur titre est élevé, un suivi en milieu spécialisé s'impose.
- Le passage transplacentaire des antithyroïdiens de synthèse peut créer un goitre et/ou une hypothyroïdie chez le fœtus. Il a été décrit d'exceptionnels cas de malformations avec le carbimazole (Néo-Mercazole®).
- On peut prescrire les antithyroïdiens de synthèse à faible dose, de façon à maintenir la mère à la limite de l'hyperthyroïdie. Le PTU est classiquement préféré au Néo-Mercazole® (il passe autant la barrière placentaire mais il n'a jamais été décrit de malformation avec ce produit).

- Le traitement symptomatique ne doit pas être oublié (propranolol autorisé).

Remarque : Une grossesse sous Néo-Mercazole® n'est néanmoins pas une cause d'interruption thérapeutique de grossesse.

2. Goitre multinodulaire toxique et adénome toxique

Le traitement médical seul ne peut pas permettre d'obtenir la guérison (à moins d'être poursuivi à vie).

Seuls les traitements radicaux sont possibles, après préparation de quelques semaines par les antithyroïdiens de synthèse, si nécessaire, pour opérer en euthyroïdie et prévenir le risque de crise aiguë thyrotoxique :

- iode 131 ;
- thyroïdectomie totale ou subtotale (goitre multinodulaire) ;
- thyroïdectomie unilatérale (adénome toxique).

3. Thyroïdite subaiguë

Le traitement spécifique repose sur :

- aspirine ou AINS dans les formes modérées ;
- corticoïdes à fortes doses (0,5 à 1 mg/kg par jour initialement, puis à dose dégressive sur trois mois) dans les formes importantes.

4. Hyperthyroïdies iatrogènes

Dans les hyperthyroïdies par surcharge iodée ou iatrogène avec un mécanisme lésionnel :

- l'attitude classique est d'arrêter le médicament en cause ;
- la prescription de corticoïdes à fortes doses (voire de PTU qui inhibe la conversion périphérique de T4 en T3) peut se discuter en milieu spécialisé pour les formes sévères.

Dans les hyperthyroïdies avec surcharge iodée ou iatrogène révélant une hyperthyroïdie auto-immune, le traitement spécifique consiste à :

- arrêter le médicament en cause, dans l'idéal ;
- discuter en milieu spécialisé la prescription d'un antithyroïdien de synthèse.

5. Thyrotoxicose gravidique non auto-immune

Seuls les traitements symptomatiques sont envisageables, en attendant la rémission spontanée au deuxième trimestre :

- repos ;
- éventuellement bêtabloquants et antiémétiques.

Traitement de la crise aiguë thyrotoxique

Il s'agit d'une urgence médicale qui nécessite une hospitalisation en réanimation. 0

- Mesures générales :
  - pose d'une ou de deux voies veineuses périphériques pour hydratation voire expansion volémique ;
  - refroidissement progressif en cas d'hyperthermie sévère ;
  - bêtabloquants IV (propranolol) ;
  - sédatifs ;
  - anticoagulation efficace en cas d'arythmie complète par fibrillation auriculaire (AC/FA) ; 0
- Traitement du facteur déclenchant.
- Traitement de l'hyperthyroïdie :
  - antithyroïdien de synthèse *per os* (par sonde nasogastrique en cas de troubles de conscience) : PTU ou carbimazole à fortes doses ;
  - corticothérapie IV : prednisone à forte dose.
- Surveillance :
  - clinique : tension artérielle, pouls, température, SpO_2, conscience, ECG ;
  - biologique : ionogramme sanguin, urée, créatinine, T4L.

Remarque : En cas d'hyperthyroïdie par surcharge iodée, les antithyroïdiens de synthèse sont inefficaces. Dans tous les cas, discuter une thyroïdectomie totale au décours.

Fiche **Dernier tour**

Hyperthyroïdie

Diagnostic positif de l'hyperthyroïdie périphérique

■ Syndrome de thyrotoxicose :
– signes généraux ;
– signes cardiaques : ECG systématique à la recherche d'une arythmie complète par fibrillation auriculaire (AC/FA) ; 0
– signes neuropsychiques ;
– signes musculaires.
■ TSH basse.
■ T4L et/ou T3L ± augmentées.

Quatre causes fréquentes à connaître

■ La maladie de Basedow.
■ Le goitre multinodulaire toxique.
■ L'adénome toxique.
■ Les hyperthyroïdies iatrogènes.

Maladie de Basedow

■ Terrain :
– femme jeune ;
– antécédents personnels ou familiaux d'auto-immunité.
■ Clinique : thyrotoxicose et signes spécifiques :
– goitre : homogène, diffus, vasculaire, indolore ;
– ophtalmopathie.
■ Traitement :
– symptomatique : repos ; bêtabloquants, si besoin ; sédatifs, si besoin ; arrêt du tabac ; collyre, en cas d'ophtalmopathie ;
– antithyroïdien de synthèse : à dose d'attaque puis d'entretien, pendant 12 à 18 mois ; avec prescription d'une NFS à faire en urgence en cas de fièvre ou d'angine avec arrêt immédiat du traitement ; 0
– contraception efficace chez la femme en âge de procréer ; 0
– arrêt du tabac pour prévenir le risque d'ophtalmopathie sévère.

Goitre multinodulaire toxique ou adénome toxique

■ Terrain :
– sujet âgé de plus de 60 ans ;
– ± facteur déclenchant : injection d'iode ou prise de médicaments contenant de l'iode (amiodarone).
■ Clinique et échographie : goitre multinodulaire ou gros nodule unique.
■ Scintigraphie à l'^{123}I : aspect « en damier » ou nodule unique extinctif.
■ Traitement radical : iode 131 ou chirurgie (thyroïdectomie totale ou unilatérale) après préparation médicale.

Fiche **Dernier tour**

Hyperthyroïdies iatrogènes

Voir *tableau 246-I*.

Tableau 246-I. Sémiologie et traitement des hyperthyroïdies iatrogènes

	Hyperthyroïdie par surcharge iodée	Hyperthyroïdie avec surcharge iodée	Hyperthyroïdie secondaire à des traitements immunomodulateurs
Thyroïde sous-jacente	Saine	Pathologique (goitre multinodulaire, Basedow)	Pathologique souvent (auto-immunité sous-jacente)
Scintigraphie à l'^{123}I	« Blanche »	Contrastée	Contrastée
Traitement	Arrêt du traitement à discuter ± Corticothérapie	Arrêt du traitement à discuter ± Antithyroïdiens de synthèse	Arrêt du traitement à discuter ± Antithyroïdiens de synthèse

ITEM 248

Hypothyroïdie

	Tour 1	Tour 2	Tour 3	Dernier tour
Date				

OBJECTIFS

- Diagnostiquer une hypothyroïdie.
- Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient.

LIENS TRANSVERSAUX

Étiologie

- ITEM 23 Évaluation et soins du nouveau-né à terme.
- ITEM 83 Hépatites virales. Anomalies biologiques hépatiques chez un sujet asymptomatique.
- ITEM 124 Sarcoïdose.
- ITEM 146 Tumeurs intracrâniennes.
- ITEM 164 Lymphomes malins.
- ITEM 220 Adénome hypophysaire.
- ITEM 246 Hyperthyroïdie.

Complications

- ITEM 17 Principales complications de la grossesse.
- ITEM 63 Confusion, dépression, démences chez le sujet âgé.
- ITEM 129 Facteurs de risque cardiovasculaire et prévention.
- ITEM 201 Évaluation de la gravité et recherche des complications précoces chez un polytraumatisé.
- ITEM 219 Troubles de l'équilibre acido-basique et désordres hydroélectrolytique.
- ITEM 230 Coma non traumatique.
- ITEM 236 Fibrillation auriculaire.
- ITEM 250 Insuffisance cardiaque de l'adulte.
- ITEM 274 Péricardite aiguë.
- ITEM 297 Anémie.
- ITEM 285 Trouble de l'humeur. Psychose bipolaire (maniacodépressive).

Complications

- ITEM 132 Angine de poitrine et infarctus myocardique.

CONSENSUS



- Hypothyroïdies frustes chez l'adulte : diagnostic et prise en charge, HAS, avril 2007. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/hypothyroidie_fruste_-_synthese_vf.pdf



• L'exploration biologique dans le diagnostic et la surveillance des maladies de la glande thyroïde, Inserm, 2002 http://www.aacc.org/SiteCollectionDocuments/NACB/lMPG/thyroid/thyroid_guidelines_francais.pdf
• Diagnostic et surveillance biologiques de l'hypothyroïdie de l'adulte, ANAES, décembre 1998 http://www.esculape.com/endocrino/thyroide_hypo-anaes.html
• Diagnostic et surveillance biologiques de l'hyperthyroïdie de l'adulte, ANAES, février 2000. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/hyperthy_recos.pdf
• Guide ALD n° 6 - Hépatite chronique C, HAS, mai 2006 http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/06-072_hepat-c_internet_sans_liste.pdf
• Guide ALD n° 6 - hépatite chronique B, HAS, octobre 2006 http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/07-007_hepatite_b_internet_sans_liste.pdf

POUR COMPRENDRE…

- On distingue deux types d'hypothyroïdie :
  – périphérique, fréquente ;
  – centrale, plus rare.
- Quatre causes principales d'hypothyroïdie sont à connaître :
  – l'hypothyroïdie auto-immune ;
  – l'hypothyroïdie iatrogène ;
  – la thyroïdite silencieuse du *post-partum* ;
  – la thyroïdite subaiguë de De Quervain.
- L'hypothyroïdie fruste est une situation clinique courante. L'instauration d'un traitement n'est pas systématique.
- Une TSH > 10mUI/l est une indication à une supplémentation par hormones thyroïdiennes (Lévothyrox®).
- L'hypothyroïdie profonde et prolongée peut provoquer ou aggraver un athérome coronarien. Les modalités de l'instauration du traitement par hormones thyroïdiennes, en cas d'insuffisance coronarienne, doivent être connues.
- Les besoins en hormones thyroïdiennes augmentent de 30 % à 50 % dès le début de la grossesse.
- Une hypothyroïdie maternelle pendant la grossesse expose le fœtus à un risque d'anomalies du développement cérébral. Le suivi du traitement par hormones thyroïdiennes chez une femme enceinte est plus rapproché qu'en dehors de la grossesse, pour éviter toute période d'hypothyroïdie maternelle.

I. PHYSIOPATHOLOGIE

- La thyroïde fabrique deux types d'hormones, libérées dans la circulation sanguine :
  – la thyroxine (T4) ;
  – la triiodothyronine (T3).
- Elles sont majoritairement liées à une protéine porteuse : la TBG (*thyroxine binding globulin*).

- La fraction libre des hormones (T4L et T3L) est la fraction active. Les dosages actuels dosent uniquement cette fraction libre.
- Il faut noter qu'il existe une conversion périphérique de T4 en T3, ce qui explique qu'en donnant uniquement de la thyroxine, sous forme de Lévothyrox® (T4), on peut obtenir un profil plasmatique hormonal normal.
- Il existe une boucle de régulation de l'axe thyréotrope (*fig. 248-1*) :
  – la synthèse des hormones thyroïdiennes est sous contrôle de la TSH (*thyroid-stimulating hormone*), produite par les cellules thyréotropes de l'hypophyse. La TSH est elle-même sous la dépendance de la TRH (*thyrotropin releasing hormone*) ;
  – lors d'une baisse de la concentration des hormones thyroïdiennes en périphérie, la synthèse de TRH par l'hypothalamus et celle de TSH par l'hypophyse sont stimulées (rétrocontrôle négatif), afin d'augmenter la production d'hormones thyroïdiennes.
- Le taux de TSH peut augmenter au-dessus des valeurs normales, alors que les taux d'hormones périphériques restent encore dans les normes du laboratoire en raison de :
  – la demi-vie prolongée des hormones thyroïdiennes (environ 8 jours pour la T4 et 24 heures pour la T3) ;
  – la grande sensibilité du mécanisme de rétrocontrôle sur l'hypothalamus et l'hypophyse (les concentrations d'hormones périphériques sont diminuées mais encore dans les limites normales, ce qui suffit à entraîner une élévation de la TSH).
- La synthèse des hormones thyroïdiennes fait intervenir :
  – une enzyme, la thyroperoxydase (TPO) ;
  – et la thyroglobuline, protéine spécifique produite par la thyroïde.

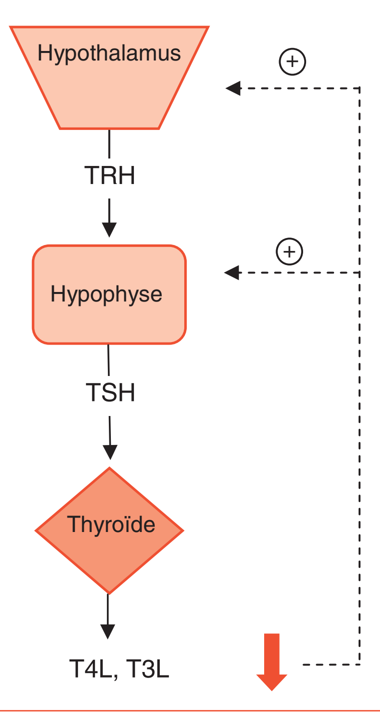


Fig. 248-1. Boucle de régulation de l'axe thyréotrope.

- Notons que la TPO comme la thyroglobuline sont susceptibles de se comporter comme un autoantigène et être impliquées dans le développement de maladie thyroïdienne auto-immune.
- En cas de pathologie hypothalamo-hypophysaire, c'est la production de TSH qui fait défaut : son taux est normal ou bas. La baisse des taux d'hormones périphériques en dessous des valeurs normales du laboratoire permet de poser le diagnostic.

II. DÉFINITION ET ÉPIDÉMIOLOGIE

- L'hypothyroïdie est un déficit en hormones thyroïdiennes :
  – par atteinte primaire de la glande thyroïde (hypothyroïdie périphérique) : la TSH est élevée ;
  – par atteinte hypothalamo-hypophysaire (hypothyroïdie centrale ou « secondaire » ou insuffisance thyréotrope) : la TSH est normale ou basse.
- L'hypothyroïdie périphérique peut être :
  – patente (dite également « clinique » ou « avérée ») : le taux de T4 est en dessous des valeurs normales du laboratoire ;
  – fruste (dite également « infraclinique » ou « asymptomatique ») : le taux de T4 est dans les valeurs normales du laboratoire et la TSH est comprise le plus souvent entre 4 et 10 mUI/l.
- L'hypothyroïdie est deux à trois fois plus fréquente chez les femmes.
- L'incidence augmente avec l'âge.
- L'hypothyroïdie périphérique est 1 000 fois plus fréquente que l'hypothyroïdie centrale.

III. DIAGNOSTIC

A. Clinique

La sémiologie classique de l'hypothyroïdie patente regroupe :

- des signes d'hypométabolisme :
  – asthénie :
    • psychique ;
    • physique ;
    • intellectuelle ;
  – frilosité ;
  – constipation ;
  – bradycardie ;
  – troubles neuromusculaires :
    • crampes musculaires ;
    • réflexes ostéotendineux lents ;
- des signes cutanéophanériens et une infiltration cutanéomuqueuse :
  – peau jaunâtre, infiltrée ;
  – dépilation (signe classique de la « queue du sourcil », qui est préférentiellement touché) ;

– prise de quelques kilos (malgré une anorexie);
– macroglossie, voix rauque et hypoacousie (par infiltration cutanéomuqueuse du tractus ORL);
– syndrome du canal carpien (lié à une infiltration tissulaire).

Ce tableau classique n'est présent qu'en cas d'hypothyroïdie profonde et prolongée. L'hypothyroïdie infraclinique est peu ou pas symptomatique.

B. Biologie

On peut observer :

- une hypercholestérolémie ITEM 129;
- une anémie macrocytaire ou normocytaire ITEM 297;
- une hyponatrémie de dilution;
- une élévation des CPK ITEM 219.

Ces dosages ne sont à demander qu'en cas d'hypothyroïdie clinique franche (soit devant une TSH supérieure à 50 voire 100 mUI/l sauf pour l'hypercholestérolémie qui peut s'observer même pour des hypothyroïdies frustes).

C. Complications

Les complications sont la conséquence d'une hypothyroïdie profonde et prolongée. Elles sont de plus en plus rares actuellement.

- Complications cardiaques :
  – athérome coronarien se développant précocement ITEM 132; 0
  – cœur myxœdémateux avec insuffisance cardiaque ITEM 250 et, rarement, épanchement péricardique ITEM 274;
  – HTA plus rarement.
- Complications neuropsychiques : syndrome confusionnel et dépressif, surtout chez les sujets âgés ITEM 63.
- Complications musculaires :
  – syndrome d'apnée du sommeil (par atteinte des muscles intercostaux et du diaphragme et infiltration du tractus ORL);
  – myopathie proximale (avec parfois CPK très élevées).
- Complications endocriniennes, exceptionnelles :
  – galactorrhée secondaire à une hyperprolactinémie (qui s'explique par le fait que la TRH stimule la synthèse de TSH et de prolactine);
  – troubles des règles.
- Complications diverses :
  – épanchement des séreuses riches en protides, exceptionnellement : ascite, pleurésie;
  – insuffisance rénale :
    - fonctionnelle, régressant avec le traitement de l'hypothyroïdie;
    - observée seulement pour les hypothyroïdies très profondes;
    - toutes les causes d'insuffisance rénale aiguë graves et/ou fréquentes doivent être évoquées et éliminées avant de retenir le diagnostic d'insuffisance rénale secondaire à l'hypothyroïdie.

- Complications pendant la grossesse :
  - chez la mère :
    - HTA gravidique, voire pré-éclampsie ;
    - fausses couches ;
    - anémie ;
    - hémorragie du *post-partum* ;
  - O chez le fœtus :
    - anomalies du développement cérébral (parfois même pour une hypothyroïdie maternelle fruste) ;
    - hypotrophie.
- Coma myxœdémateux ITEM 230 :
  - complication rare et grave ;
  - terrain :
    - sujet âgé ;
    - hypothyroïdie non diagnostiquée ;
    - facteur déclenchant : le froid, une infection bronchopulmonaire, une intervention chirurgicale, la prise de sédatifs et d'anxiolytiques ;
  - clinique :
    - trouble de conscience plus ou moins profond ;
    - hypothermie ;
    - bradycardie ;
    - hypotension artérielle ;
    - troubles de ventilation avec risque d'obstruction des voies aériennes supérieures ;
  - biologie :
    - hyponatrémie de dilution sévère ;
    - hypoglycémie parfois.

Traitement du coma myxœdémateux

O Il s'agit d'une urgence médicale qui nécessite une hospitalisation en réanimation.

- Mesures générales :
  - libération des voies aériennes supérieures ± oxygénothérapie ;
  - pose d'une voie veineuse périphérique + sérum glucosé à 5 % ;
  - ± pose d'une seconde voie veineuse périphérique pour expansion volémique en cas de collapsus ;
  - réchauffement progressif, passif, en cas d'hypothermie ;
  - restriction hydrique, en cas d'hyponatrémie ;
  - anticoagulation préventive.
- Traitement du facteur déclenchant.
- Traitement hormonal :
  - hémisuccinate d'hydrocortisone IV à fortes doses (50 à 100 mg/8 heures) dans l'hypothèse d'une insuffisance surrénale aiguë (comme diagnostic différentiel ou associée à l'hypothyroïdie dans le cadre d'une polyendocrinopathie) ;
  - L-thyroxine IV ou *per os* (voire par sonde gastrique) à fortes doses.

- Surveillance :
  - clinique : tension artérielle, pouls, température, SpO_2, conscience ;
  - biologique : ionogramme sanguin, urée, créatinine, T4L et TSH.

D. Diagnostic positif



1. Hypothyroïdie périphérique

Le diagnostic positif de l'hypothyroïdie périphérique repose (chez un patient sans maladie générale sévère) en première intention sur le dosage de la **TSH**, qui est supérieure à la normale.

CONSENSUS

Diagnostic et surveillance biologiques de l'hypothyroïdie de l'adulte (ANAES, 1998)

Face à une élévation de la TSH, il est recommandé de :

- contrôler le dosage de TSH, lorsque celui-ci est proche de l'intervalle de référence du laboratoire, pour confirmer le diagnostic ;
- doser la T4L pour préciser le diagnostic :
  - hypothyroïdie clinique (ou patente) : T4L basse ;
  - hypothyroïdie infraclinique (ou fruste) : T4L normale.

Le dosage de la T3L n'est d'aucune utilité.

La TSH et la T4L sont dosées d'emblée, lorsque :

- le diagnostic d'hypothyroïdie est fortement suspecté ;
- ou chez un patient ayant une maladie générale sévère.

Les autres examens (anticorps antithyroïdiens, échographie, scintigraphie thyroïdienne) ne sont pas utiles au diagnostic positif. Ils ne se discutent que pour le diagnostic étiologique.

2. Hypothyroïdie centrale

Le diagnostic positif de l'hypothyroïdie centrale repose sur le dosage de la **T4L**, qui est abaissée.

La TSH peut être :

- normale (donc inappropriée à une T4L basse) ;
- ou basse.

E. Diagnostic étiologique



Les examens permettant le diagnostic étiologique d'une hypothyroïdie périphérique sont :

- le dosage des anticorps anti-TPO et, s'ils sont négatifs, des anti-thyroglobuline : en faveur d'une étiologie auto-immune ;
- l'échographie thyroïdienne :
  - goitre hypoéchogène, hétérogène : thyroïdite de Hashimoto ;
  - petite thyroïde : thyroïdite atrophique auto-immune ;

- la seule indication de la scintigraphie en cas d'hypothyroïdie est la recherche d'une ectopie thyroïdienne congénitale ou d'une athyréose.

Remarque : 10 % des femmes ont des anticorps anti-TPO positifs.

En cas d'hypothyroïdie centrale, l'IRM hypothalamo-hypophysaire est indispensable pour le diagnostic étiologique.



CONSENSUS

Diagnostic et surveillance biologiques de l'hypothyroïdie de l'adulte (ANAES, 1998)

- Anticorps anti-TPO :
  - pour le diagnostic positif d'hypothyroïdie périphérique ;
  - comme élément pronostique en cas d'hypothyroïdie infraclinique.

Exploration biologique dans le diagnostic et la surveillance des maladies de la glande thyroïde (Inserm, 2002)

- Dosage des anticorps anti-TPO et, s'ils sont négatifs, des anti-thyroglobuline : en faveur d'une étiologie auto-immune à l'hypothyroïdie périphérique.

IV. ÉTIOLOGIE

A. Thyroïdite chronique lymphocytaire (ou thyroïdite de Hashimoto) et thyroïdite atrophique

- Terrain :
  - 7 femmes pour 1 homme ;
  - de fréquence augmentant avec l'âge ;
  - souvent dans un contexte d'auto-immunité :
    - autres pathologies auto-immunes (maladie de Biermer, diabète de type 1, vitiligo) ;
    - polyendocrinopathie auto-immune de type 2 (diabète de type 1, insuffisance surrénalienne, insuffisance ovarienne primitive) ou de type 1 (hypoparathyroïdie primaire, insuffisance surrénalienne, candidose cutanéomuqueuse).
- Cliniquement, il existe des formes avec :
  - un goitre ferme, souvent bosselé : thyroïdite de Hashimoto ;
  - une thyroïde non palpable : thyroïdite chronique atrophique auto-immune.
- Les marqueurs d'auto-immunité sont positifs :
  - anticorps anti-TPO : dans 95 % des cas ;
  - anticorps anti-thyroglobuline : dans 60 % des cas.
- L'échographie montre une échostructure hypoéchogène, hétérogène avec, parfois, des aspects de pseudo-nodules.
- La scintigraphie n'est pas nécessaire au diagnostic.

Remarque : Plus rarement, une hypothyroïdie peut apparaître au cours de l'évolution d'une maladie de Basedow ITEM 246, en raison de la présence d'anticorps anti-récepteurs de la TSH bloquants et non stimulants.

B. Hypothyroïdies périphériques transitoires

1. Thyroïdite silencieuse du *post-partum* ITEM 246

- Terrain :
  - 2 à 6 mois (voire 12 mois) après l'accouchement ;
  - ± contexte d'auto-immunité.
- Clinique :
  - phase d'hyperthyroïdie, qui passe souvent inaperçue ;
  - puis phase d'hypothyroïdie biologique et/ou clinique ;
  - petit goitre, ferme et indolore.
- Biologie : anticorps anti-TPO (± anti-thyroglobuline) positifs dans 90 % des cas.
- Évolution : retour à l'euthyroïdie dans trois quarts des cas en quelques semaines à quelques mois.

2. Thyroïdite subaiguë de De Quervain ITEM 246

- Terrain :
  - prédominance féminine ;
  - contexte d'infection virale, le plus souvent ORL (précédant d'environ deux à trois semaines la phase initiale de la maladie).
- Clinique :
  - phase initiale avec :
    - une thyrotoxicose ;
    - un goitre douloureux ;
    - de la fièvre (avec un syndrome inflammatoire biologique) ;
  - puis phase d'hypothyroïdie biologique et/ou clinique.
- Évolution : retour à l'euthyroïdie dans 90 % des cas, en quelques semaines à quelques mois.

Dans ces deux dernières situations, il faut donc surveiller la fonction thyroïdienne pour vérifier si l'hypothyroïdie persiste ou non.

C. Causes iatrogènes d'hypothyroïdie périphérique

1. Surcharges iodées

Les surcharges iodées (surtout en présence d'une thyroïdite auto-immune latente avec anticorps anti-TPO) sont secondaires :

- à un traitement par amiodarone (Cordarone®) le plus souvent ITEM 236 ;
- à une injection de produits de contraste iodés (scanner, coronarographie).

2. Causes médicamenteuses

Les principaux médicaments concernés (surtout en cas de thyroïdite auto-immune latente avec anticorps anti-TPO) sont :

- le lithium ITEM 285 ;
- l'interféron α (par un effet immunomodulateur) ITEM 83.





Diagnostic et surveillance biologiques de l'hypothyroïdie de l'adulte (ANAES, 1998)

En cas de traitement par lithium, il est conseillé de doser systématiquement la TSH :

- avant l'instauration du traitement ;
- tous les 12 mois pendant le traitement.

Diagnostic et surveillance biologiques de l'hyperthyroïdie de l'adulte (ANAES, février 2000)

En cas de traitement par amiodarone, il est recommandé de doser systématiquement la TSH :

- avant l'instauration du traitement ;
- tous les 6 mois pendant le traitement ;
- 6 mois (voire 12 mois) après l'arrêt du traitement.

Guide ALD n° 6 - Hépatite chronique C (HAS, mai 2006) et hépatite chronique B (HAS, octobre 2006)

En cas de traitement par interféron α, il est recommandé de doser systématiquement les anticorps anti-TPO avant le début du traitement et la TSH :

- avant l'instauration du traitement ;
- tous les 3 mois pendant le traitement ;
- 6 mois après l'arrêt du traitement.

3. Autres causes iatrogènes

- La thyroïdectomie totale, voire la lobectomie ITEM 241.
- Le traitement par iode 131 pour une hyperthyroïdie ITEM 246. La quasi-totalité des patients évoluent à plus ou moins long terme vers une hypothyroïdie définitive, même si la dose d'iode est calculée en théorie pour obtenir l'euthyroïdie.
- La radiothérapie cervicale.

D. Autres causes d'hypothyroïdie périphérique

- La carence iodée profonde : si elle est présente dès l'enfance, elle est responsable d'une forme grave d'hypothyroïdie, le « crétinisme », avec retard mental.
- Les maladies de système : sarcoïdose ITEM 124,
- Les hémopathies : lymphomes ITEM 164.

E. Hypothyroïdies périphériques congénitales

Les étiologies possibles sont :

- l'ectopie thyroïdienne ;
- l'athyréose ;
- les troubles congénitaux de l'hormonosynthèse.

L'hypothyroïdie néonatale fait l'objet d'un dépistage de masse à la naissance. La TSH est dosée chez tous les nouveau-nés à partir d'une gouttelette de sang déposée sur un papier buvard au troisième jour de vie. Ce dosage est associé au dépistage d'autres maladies génétiques nécessitant une prise en charge rapide à la naissance (la phénylcétonurie, l'hyperplasie congénitale des surrénales, la mucoviscidose et, pour les populations à risque, la drépanocytose) ITEM 23.

F. Hypothyroïdies d'origine centrale

- Il n'y a pas de goitre.
- Il peut y avoir une atteinte des autres axes hypothalamo-hypophysaires (voir *fig. 220-5* ITEM 220).
- L'IRM hypothalamo-hypophysaire doit être réalisée systématiquement.

- Macroadénomes hypophysaires ITEM 220 par destruction des cellules thyréotropes.
- Autres tumeurs de la région hypothalamo-hypophysaire ITEM 146 :
  - craniopharyngiome;
  - germinome;
  - méningiome;
  - métastases.
- Maladies inflammatoires :
  - sarcoïdose ITEM 124;
  - tuberculose.
- Nécrose hypophysaire du *post-partum* (syndrome de Sheehan) :
  - accident hémorragique avec collapsus lors de la délivrance;
  - absence de montée laiteuse et de retour de couches par insuffisance lactotrope et gonadotrope;
  - éventuellement, présence d'autres insuffisances hypophysaires.
- Hypophysite auto-immune :
  - terrain :
    - femme en fin de grossesse ou dans le *post-partum*;
    - absence d'accident hémorragique avec collapsus lors de la délivrance;
  - absence de montée laiteuse et de retour de couches par insuffisance lactotrope et gonadotrope;
  - éventuellement, présence d'autres insuffisances hypophysaires.
- Antécédents de traumatisme crânien ITEM 201.
- Chirurgie, radiothérapie hypophysaire.
- Selle turcique vide.
- Interruption de tige.
- Mutations rares responsables d'une hypothyroïdie centrale isolée.

V. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Le syndrome de basse T3 :

- il ne s'agit pas d'une insuffisance thyroïdienne mais d'un mécanisme adaptatif d'épargne énergétique chez les personnes atteintes de maladie sévère aiguë ou chronique, ou chez les personnes âgées;
- dans ce cas, la concentration de TSH est normale et celle de T3L est basse : la T3 est diminuée du fait d'une diminution de la conversion périphérique de T4 en T3.

Le syndrome de basse T3 et basse T4 se rencontre dans les situations encore plus sévères, par inhibition réactionnelle de la sécrétion thyréotrope.

Le diagnostic différentiel entre un coma myxœdémateux et un coma d'une autre origine peut être fait en analysant le profil hormonal :

- dans le coma myxœdémateux, la TSH est augmentée et les hormones périphériques sont basses ;
- dans le syndrome de basse T3 avec coma d'une autre cause : la TSH est normale et la T3L (voire la T4L) est (sont) basse(s).

VI. TRAITEMENT

A. Hormonothérapie substitutive

- Instauration du traitement en ambulatoire.
- Indications :



  - hypothyroïdie périphérique avec TSH > 10 mUI/l ;
  - hypothyroïdie fruste avec TSH entre 4 mUI/l et 10 mUI/l et anticorps anti-TPO positifs ;
  - hypothyroïdie centrale.
- Posologie de la lévothyroxine (Lévothyrox®) :
  - 1,5 à 1,8 µg/kg et par jour en cas d'hypothyroïdie patente ;
  - dose généralement plus faible en cas d'hypothyroïdie infraclinique.

Remarque : Il n'existe pas de contre-indication au Lévothyrox® hormis l'hypersensibilité à l'un des constituants (exceptionnelle).

- Il n'est pas nécessaire d'arrêter un traitement responsable d'une hypothyroïdie (Cordarone®, interféron…), sauf si ce traitement n'est pas indispensable.

1. Chez un sujet jeune et/ou sans coronaropathie ou si l'état thyroïdien était normal peu de temps auparavant

Situation type : hypothyroïdie secondaire à une thyroïdectomie totale. Exemple pour goitre multinodulaire.

- Débuter par une dose proche de la dose substitutive (comprise entre 75 et 125 µg par jour).
- Doser la TSH 6 à 8 semaines après le début du traitement.
- Augmenter la dose si nécessaire, de 25 µg, en contrôlant la TSH 6 à 8 semaines après chaque modification du dosage, jusqu'à obtenir une TSH normale.
- L'objectif est d'obtenir une TSH normale.

Remarque : Après thyroïdectomie totale, l'oubli de l'instauration du traitement par Lévothyrox® dans les quelques jours qui suivent la chirurgie n'a aucune conséquence, la demi-vie de la T4 étant de 7 jours.

2. Chez la femme enceinte

- Les besoins en hormones thyroïdiennes augmentent de 30 % à 50 % dès le début de la grossesse.
- 0 Il faut en informer les femmes en âge de procréer .
- L'objectif est de maintenir la T4L dans le tiers supérieur des valeurs normales du laboratoire.

3. Chez les sujets coronariens et/ou âgés dont l'hypothyroïdie est ancienne ou dont le début ne peut pas être daté

- Deux attitudes sont possibles :
  - l'attitude classique consiste à :
    - commencer à faibles doses (25 µg par jour, par exemple) ;
    - augmenter la dose progressivement (de 12,5 ou 25 µg), en respectant des paliers de quelques mois (2 à 6 mois) ;
  - l'attitude de plus en plus préconisée consiste :
    - à instaurer ou majorer un traitement antiangineux (avec des bêtabloquants), voire discuter un geste de revascularisation, en collaboration avec le cardiologue ITEM 132 ;
    - puis instaurer une hormonothérapie substitutive dont la posologie d'entretien sera obtenue plus rapidement.
- La surveillance clinique (douleur thoracique) et électrocardiographique, en association avec le cardiologue, s'impose dans tous les cas . 0
- L'objectif dans ces situations est de normaliser la T4L plutôt que la TSH.

Remarque : Les besoins en thyroxine diminuent avec l'âge.



CONSENSUS

Exploration biologique dans le diagnostic et la surveillance des maladies de la glande thyroïde (Inserm, 2002)

Il faut prévenir le patient de prendre le Lévothyrox® :
- à jeun ;
- au moins une demi-heure avant le petit déjeuner ou deux heures après le dernier repas ;
- à distance des traitements diminuant son absorption intestinale.

B. Surveillance

1. Dans l'hypothyroïdie primaire



La surveillance repose sur le dosage de la **TSH**.



CONSENSUS

Diagnostic et surveillance biologiques de l'hypothyroïdie de l'adulte (ANAES, 1998)

Exploration biologique dans le diagnostic et la surveillance des maladies de la glande thyroïde (Inserm, 2002)

Dosage de la TSH :
- 6 à 8 semaines (voire 8 à 12 pour certains) après le début du traitement et chaque changement de dose ;
- annuel ou bisannuel, une fois l'équilibre hormonal atteint ;
- Il faut quatre demi-vies de T4 (soit environ 1 mois) pour qu'un nouvel équilibre hormonal s'installe.

- La TSH ayant un temps d'inertie supplémentaire de 4 à 8 semaines : il ne faut pas augmenter la posologie du Lévothyrox® si la TSH a été dosée trop précocement (et est donc encore élevée).

2. Dans l'hypothyroïdie centrale

La surveillance repose sur le dosage de la **T4L**, voire de la T3L. L'objectif est de maintenir une T4L dans la partie haute de la normale, avec une T3L dans la partie basse de la normale.

Traitements nécessitant une augmentation des doses de Lévothyrox®

- En raison d'une interférence avec l'absorption intestinale de la T4 :
  - sulfate de fer (Tardyféron®, Fumafer®) ;
  - carbonate de calcium (Cacit®, Orocal®) ;
  - sucralfate (Gaviscon®).
- En raison d'une augmentation de la clairance de la T4 :
  - phénobarbital (Gardénal®) ;
  - carbamazépine (Tégrétol®) ;
  - rifampicine (Rimifon®).
- En raison d'une augmentation de la liaison aux protéines porteuses (TBG) :
  - traitement œstrogénique.

C. Prise en charge de l'hypothyroïdie fruste


CONSENSUS

Hypothyroïdies frustes chez l'adulte : diagnostic et prise en charge (HAS, avril 2007)

Définition

TSH > 4 mUI/l, confirmé par un deuxième dosage à 1 mois d'intervalle, et T4L normale.

Évolution

- Normalisation : dans environ un tiers des cas.
- Stabilisation : dans environ un tiers des cas.
- Hypothyroïdie avérée : dans environ un tiers des cas.

Facteurs prédictifs importants d'évolution vers l'hypothyroïdie avérée :

- TSH initiale haute (> 10 mUI/l) ;
- anticorps anti-TPO+ ;
- âge > 60 ans ;
- antécédents thyroïdiens, traitements (amiodarone, lithium, interféron).

Répercussions

- Cliniques (inconstantes, non spécifiques), surtout si TSH > 10 mUI/l :
  - élévation du risque cardiovasculaire ;
  - répercussions neuropsychiques et sur la qualité de vie.
- Biologiques, surtout si TSH > 10 mUI/l : élévation du cholestérol total et du LDL-cholestérol.

Dépistage

- Pas de dépistage dans la population générale.
- Dépistage ciblé en cas de risque d'hypothyroïdie avérée : femme de plus de 60 ans **et** présence de facteurs de risque (pathologie thyroïdienne, anticorps anti-TPO+, traitement à risque).

Indications du traitement

- Le but du traitement est de prévenir la conversion en hypothyroïdie avérée.
- Il n'améliore pas significativement les signes cliniques ni la qualité de vie.

TSH < 10 mUI/l sans anticorps anti-TPO	TSH < 10 mUI/l et anticorps anti-TPO ou terrain à haut risque cardiovasculaire	TSH > 10 mUI/l
TSH à 6 mois puis annuel en l'absence de normalisation	Envisager le traitement par Lévothyrox®	Traitement par Lévothyrox®

Cas particulier de la femme enceinte

- L'hypothyroïdie fruste pourrait être associée à une augmentation du risque :
  - d'hématome rétroplacentaire ;
  - de prématurité ;
  - de détresse respiratoire néonatale.
- Dépistage ciblé par un dosage simultané de la TSH et de la T4L si : antécédent personnel ou familial de pathologie thyroïdienne ou de maladie auto-immune, anticorps anti-TPO+ et/ou anti-thyroglobuline+.

TSH > 3 mUI/l et T4L normale → TSH et T4L mensuel + dosage des anticorps anti-TPO		
TSH entre 3 et 4 mUI/l + T4L normale + anticorps anti-TPO−	TSH entre 3 et 4 mUI/l + T4L normale + anticorps anti-TPO+	TSH > 4 mUI/l et T4L normale : hypothyroïdie fruste de la femme enceinte
Surveillance mensuelle (TSH + T4L)	Surveillance mensuelle (TSH + T4L) Discuter un traitement	Traitement substitutif Objectif : TSH normal < 2,5

Fiche Dernier tour

Hypothyroïdie

Arbre diagnostique

Voir *fig. 248-2*.

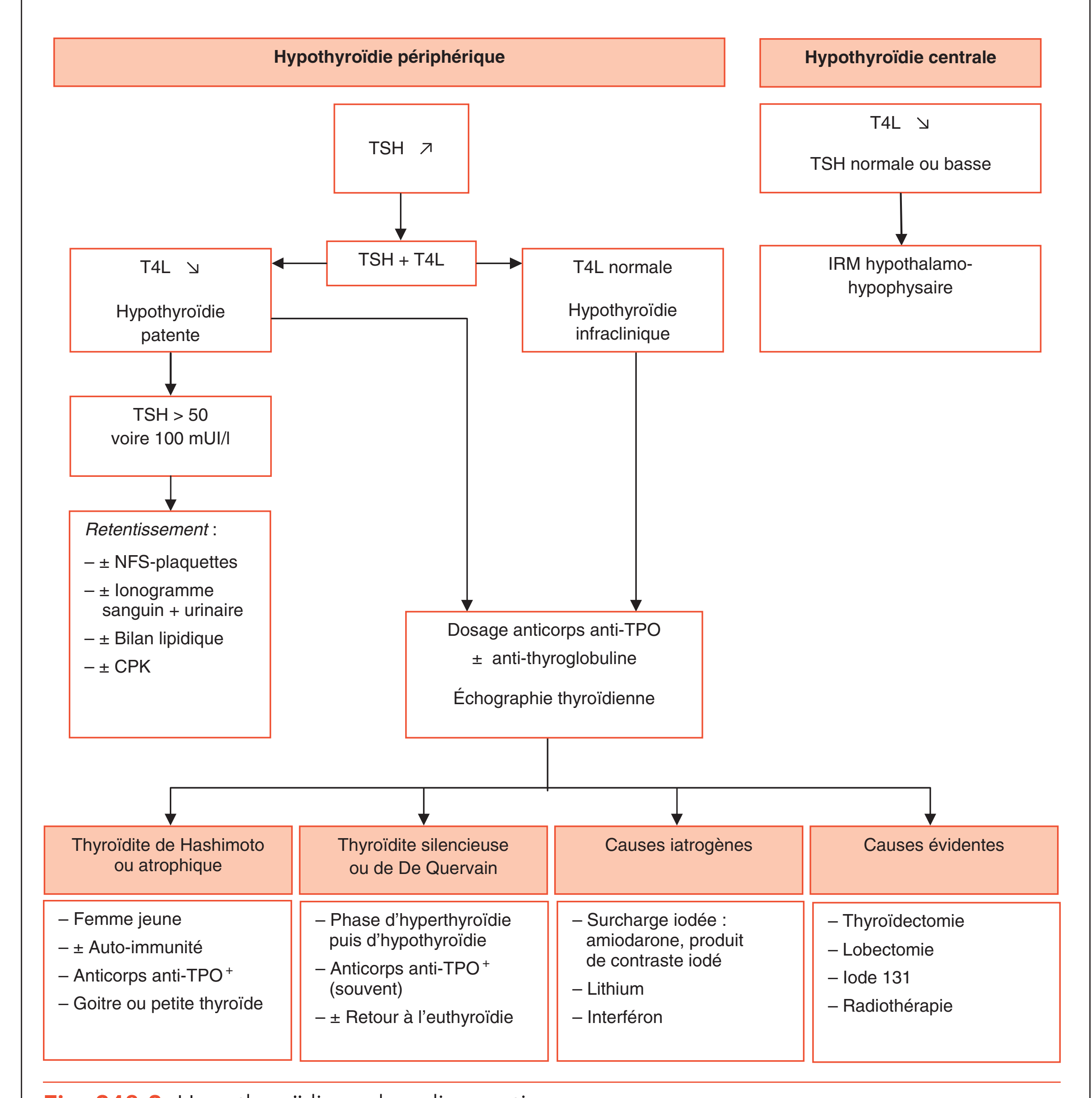


Fig. 248-2. Hypothyroïdie : arbre diagnostique.

Traitement

- Ambulatoire, par lévothyroxine *per os* (Lévothyrox®).
- Indications :
  - hypothyroïdie périphérique patente et/ou TSH > 10 mUI/l ;
  - hypothyroïdie périphérique fruste avec :
    - TSH entre 4 et 10 mUI/l ;
    - et anticorps anti-TPO+ ou terrain à haut risque cardiovasculaire ;
  - hypothyroïdie centrale.

Fiche Dernier tour

Surveillance

- TSH, en cas d'hypothyroïdie périphérique :
  - 6 à 8 semaines (voire 8 à 12) après le début du traitement et chaque changement de dose ;
  - annuelle ou bisannuelle, une fois l'équilibre hormonal atteint.
- T4L, en cas d'hypothyroïdie centrale :
  - 4 semaines après le début du traitement et chaque changement de dose ;
  - annuelle ou bisannuelle, une fois l'équilibre hormonal atteint.
- Ne pas oublier la surveillance de la tolérance **O** pendant l'instauration du traitement chez les sujets âgés et/ou coronariens :
  - clinique (douleur thoracique) ;
  - ECG.

This page intentionally left blank

ITEM 296

Aménorrhée

	Tour 1	Tour 2	Tour 3	Dernier tour
Date				

OBJECTIFS

Devant une aménorrhée :
- argumenter les principales hypothèses diagnostiques;
- justifier les examens complémentaires pertinents.

LIENS TRANSVERSAUX

- ITEM 16 Grossesse normale. Besoins nutritionnels d'une femme enceinte.
- ITEM 29 Stérilité du couple : conduite de la première consultation.
- ITEM 42 Troubles du comportement alimentaire de l'enfant et de l'adulte.
- ITEM 45 Addiction et conduites dopantes. (…)
- ITEM 56 Ostéoporose.
- ITEM 110 Besoins nutritionnels et apports alimentaires de l'adulte. Évaluation de l'état nutritionnel. Dénutrition.
- ITEM 116 Pathologies auto-immunes : aspects épidémiologiques, diagnostiques et principes de traitement.
- ITEM 124 Sarcoïdose.
- ITEM 146 Tumeurs intracrâniennes.
- ITEM 174 Prescription et surveillance des anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens.
- ITEM 220 Adénome hypophysaire.
- ITEM 233 Diabète sucré de type 1 et 2 de l'enfant et de l'adulte.
- ITEM 255 Insuffisance surrénale.
- ITEM 267 Obésité de l'enfant et de l'adulte.
- ITEM 318 Hépatomégalie et masse abdominale.



Sujets tombés aux concours de l'Internat et aux ECN : 2002, 2008

- 2002 :

Une patiente de 25 ans consulte pour aménorrhée persistant 4 mois après l'arrêt de la contraception œstro-progestative; celle-ci a été arrêtée pour désir de grossesse. Les premières règles ont eu lieu à 14 ans, les cycles ont ensuite toujours été irréguliers et la contraception a été prescrite à l'âge de 17 ans pour « régulariser les cycles ». On note dans les antécédents un petit goitre régulier, non évolutif, connu depuis l'adolescence, non traité, des céphalées non explorées, dites migraineuses, nécessitant la prise d'antalgiques une à deux fois par mois. Parfois, la patiente dit présenter des épisodes de nausées qu'elle traite elle-même par antiémétiques (2 à 3 prises par jour).

À l'examen, poids de 52 kg pour une taille de 164 cm, stable depuis au moins 5 ans; examen général sans particularité, si ce n'est le petit goitre ferme, pouls à 72/minute, pression artérielle 125/75 mmHg,



galactorrhée provoquée bilatérale. Devant cette suspicion d'hyperprolactinémie, un dosage hormonal est effectué et trouve une prolactine à 450 µg/l (normale < 27 µg/l chez la femme adulte).
1) Arguments en faveur du prolactinome ?
2) Diagnostics différentiels pour l'étiologie de cette hyperprolactinémie ?
3) Explorations morphologiques et hormonales à réaliser pour évaluer la taille et le retentissement tumoral de l'adénome ?
4) Résultat attendu des explorations hormonales ? [Insuffisance antéhypophysaire ou sécrétion mixte GH et prolactine.]
Présence d'une quadranospie bitemporale et d'une diplopie dans le regard latéral vers la gauche.
1) Explication anatomique concernant le retentissement visuel ?

- 2008 :
Voir 

.

CONSENSUS



- Aucune conférence de consensus n'existe à ce jour sur ce thème.

POUR COMPRENDRE…

- L'aménorrhée primaire est définie par l'absence de règles chez la fille âgée de 16 ans et plus.
- L'aménorrhée secondaire est définie par l'absence de règles depuis plus de trois mois chez une patiente antérieurement réglée, en dehors de la grossesse.
- Cette distinction est artificielle puisque les étiologies peuvent se recouvrir.
- La ménopause précoce se définit comme une ménopause survenant avant 40 ans.
- Il faut toujours penser à éliminer une grossesse (même en cas d'aménorrhée primaire).
- L'exploration d'une aménorrhée comporte au minimum :
  - un interrogatoire et un examen clinique ;
  - un dosage d'œstradiol, FSH, LH, β-HCG et prolactine ;
  - une échographie pelvienne.
- Les principales causes d'aménorrhée primaire sont :
  - en l'absence de caractères sexuels secondaires :
    - un syndrome de Turner ;
    - une aménorrhée fonctionnelle (activité physique intense, masse grasse insuffisante) ;
    - un retard pubertaire simple ;
    - autres : une lésion hypothalamo-hypophysaire, un syndrome de Kallman de Morsier ;
  - en présence de caractères sexuels secondaires :
    - une malformation vaginale et/ou utérine, une imperforation hyménéale ;
    - un syndrome de résistance aux androgènes ;
  - en présence de signes de virilisation : une hyperplasie congénitale des surrénales.

- Toute aménorrhée secondaire doit être explorée avant d'être traitée (même les aménorrhées « post-pilule »). Les principales étiologies sont :
  - aménorrhées hypothalamiques fonctionnelles (principalement en cas de masse grasse insuffisante) ;
  - syndrome des ovaires polykystiques ;
  - hyperplasie congénitale des surrénales ;
  - tumeurs surrénaliennes et ovariennes androgéno-sécrétantes.

I. PHYSIOLOGIE ET PHYSIOPATHOLOGIE

A. Le cycle menstruel

L'existence de cycles menstruels réguliers implique le bon fonctionnement de l'axe ovarien et l'intégrité du tractus génital.

Chaque cycle :

- dure 28 jours ;
- est divisé en deux phases de 14 jours :
  - la phase folliculaire, débutant le premier jour du cycle (qui est le premier jour des règles) ;
  - la phase lutéale ;
- ces deux phases sont séparées par l'ovulation ayant lieu, en moyenne, le 14e jour du cycle.

Chez les femmes ayant un état nutritionnel satisfaisant et une masse grasse au-dessus d'une valeur seuil :

- les neurones hypothalamiques libèrent la GnRH (*gonadotropin releasing hormone*) de manière pulsatile ;
- sous le contrôle de la GnRH, les cellules gonadotropes hypophysaires sécrètent les gonadotrophines, LH et FSH, également de manière pulsatile.

Ces sécrétions pulsatiles permettent le bon déroulement de toutes les étapes du cycle :

- la phase folliculaire, correspondant à :
  - la croissance terminale d'un follicule sécrétant des quantités croissantes d'œstradiol sous l'effet de la FSH ;
  - la prolifération de l'endomètre sous l'effet de l'œstradiol ;
- l'ovulation, déclenchée par un pic de LH ;
- la phase lutéale, pendant laquelle :
  - le corps jaune (cicatrice laissée par le follicule sur l'ovaire) sécrète de la progestérone ;
  - l'endomètre se différencie sous l'effet de la progestérone ;
- la fin de la phase lutéale, où :
  - le corps jaune involue ;
  - les sécrétions d'œstradiol et de progestérone s'effondrent ;
  - la partie superficielle de l'endomètre est éliminée, ce qui correspond à la survenue des menstruations ;
- les concentrations de FSH augmentent alors, ce qui permet la survenue d'un nouveau cycle.

Parmi le pool initial de plusieurs millions (3 à 7 millions) de follicules primordiaux, seulement 400 d'entre eux parviendront à l'ovulation. Les autres vont involuer par atrésie. La ménopause est la conséquence programmée de l'épuisement du stock folliculaire.

La maturation complète d'un follicule dure 6 mois. Elle peut être divisée en deux parties :

- une phase indépendante des gonadotrophines ;
- une phase dépendante des gonadotrophines.

La phase finale de la maturation du follicule correspond à la phase folliculaire.

La LH (*fig. 296-1*) :

- agit sur les cellules de la thèque interne du follicule ;
- contrôle la synthèse des androgènes (testostérone et Δ4-androstènedione) par ces cellules.

La FSH (*fig. 296-1*) :

- agit sur les cellules de la granulosa du follicule ;
- contrôle, par l'aromatase, la conversion des androgènes (testostérone et Δ4-androstènedione) fournis par les cellules de la thèque interne en œstrone et en œstradiol.

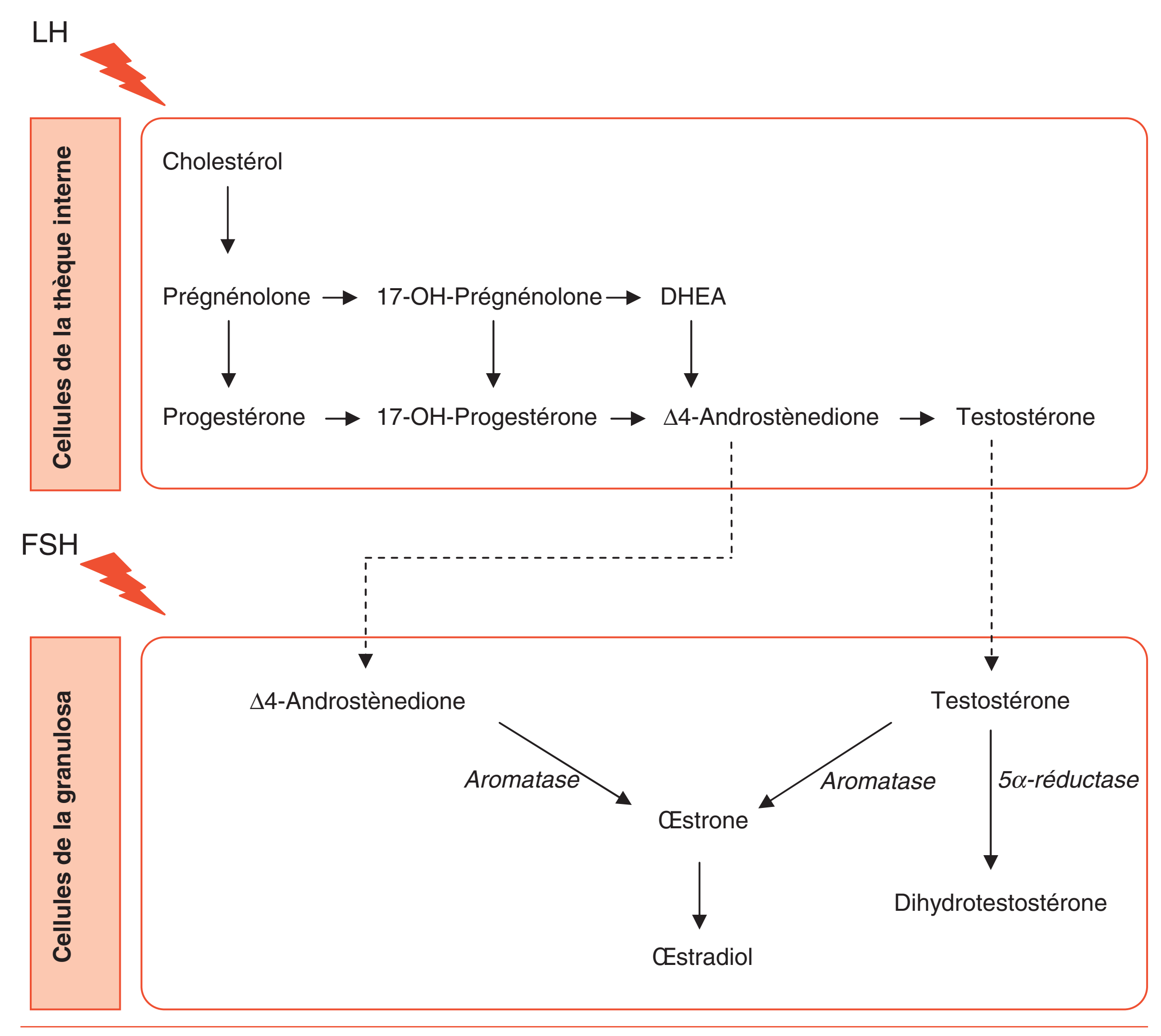


Fig. 296-1. Action de la FSH et de la LH sur le follicule ovarien.
Source : d'après *Traité d'endocrinologie*, sous la direction de P. Chanson et J. Young, Flammarion Médecine-Sciences, 2007, figure 97.2, page 708.

B. Physiologie et physiopathologie des androgènes

L'hirsutisme est caractérisé par la présence de poils dans des régions du corps où normalement seul l'homme en possède. Il s'agit d'une manifestation soit :

- d'un excès de production d'androgène (hyperandrogénie) ;
- d'une sensibilité anormale aux androgènes (hirsutisme dit idiopathique).

Les deux seules hormones à activité androgénique sont la testostérone et la dihydrotestostérone, en raison de leur capacité à se lier aux récepteurs aux androgènes.

Les ovaires et les surrénales secrètent :

- très peu de testostérone ;
- pas de dihydrotestostérone ;
- surtout de la Δ4-androstènedione (60 % produite par la surrénale et 40 % par l'ovaire), transformée en périphérie (foie, tissu adipeux, muscle, peau) en androgène actif.

Certains tissus peuvent utiliser directement la testostérone, d'autres (comme la peau) transforment la testostérone ou la Δ4-androstènedione en dihydrotestostérone.

C. Puberté normale

Chez la fille, la puberté est marquée par :

- le développement mammaire initialement, à un âge moyen de 10 ans et demi à 11 ans ;
- puis l'apparition de la pilosité pubienne ;
- puis axillaire ;
- et, enfin, l'apparition de la ménarche (premières règles), en moyenne 2 ans à 2 ans et demi après l'apparition des premiers signes de développement pubertaire (soit entre 12 ans et demi et 13 ans).

Il existe un rapport étroit entre la maturation pubertaire et l'âge osseux. L'apparition de l'os sésamoïde du pouce est contemporaine du début de la puberté et correspond à un âge osseux de 11 ans chez la fille, en France.

L'échographie pelvienne permet de juger de l'activité ovarienne et de l'imprégnation utérine. Les signes échographiques correspondant à un début pubertaire sont :

- une augmentation du volume ovarien supérieur à 2 ml ;
- une hauteur utérine supérieure à 36 mm ;
- une ligne endocavitaire visible ;
- l'apparition d'un renflement fundique.

On parle :

- de retard pubertaire en l'absence de développement mammaire après 13 ans ;
- de puberté précoce (apparition de caractères sexuels secondaires, le plus souvent les seins) avant 8 ans ;
- d'aménorrhée primaire en l'absence de survenue de menstruations à l'âge de 16 ans ou 3 ans après le début du développement mammaire.

II. DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE DEVANT UNE AMÉNORRHÉE

A. Interrogatoire

- Type d'aménorrhée :
  – primaire : absence de règles chez la fille à partir de l'âge de 16 ans ou 3 ans après le début du développement mammaire ;
  – secondaire : absence de règles depuis plus de trois mois chez une patiente antérieurement réglée.
- Mode d'installation :
  – progressif, précédé de spanioménorrhée (allongement de la durée du cycle au-delà de 45 jours), oligoménorrhée (diminution de l'abondance et de la fréquence des règles) ;
  – brutal.
- Contexte :
  – perte de poids importante, régime alimentaire pauvre en lipides : en faveur d'une aménorrhée hypothalamique fonctionnelle ;
  – pratique sportive intensive, quotidienne : en faveur d'une aménorrhée hypothalamique fonctionnelle ;
  – choc psychologique : en faveur d'une aménorrhée hypothalamique fonctionnelle ;
  – grossesse récente.
- Existence de rapports sexuels en l'absence de moyens contraceptifs efficaces.
- En cas d'aménorrhée primaire, faire préciser :
  – la prise d'un traitement œstroprogestatif (permettant la survenue d'hémorragie de privation en l'absence d'anomalie utérine) ;
  – l'existence ou non d'un développement pubertaire spontané avant le début de ce traitement.
- Antécédents familiaux :
  – hypogonadisme ;
  – âge de la puberté chez les parents et les frères et sœurs : pouvant orienter vers un retard pubertaire simple ;
  – âge de la ménopause chez la mère et les sœurs : pouvant orienter vers une ménopause précoce.
- Antécédents personnels :
  – pathologie chronique ou endocrinienne ;
  – chimiothérapie, radiothérapie ;
  – prise de médicaments :
    - responsable d'hyperprolactinémie ;
    - corticothérapie à fortes doses ;
  – geste endo-utérin invasif : curetage, interruption volontaire de grossesse.
- Existence de :
  – cassure de la courbe de croissance ;
  – bouffées de chaleur et dyspareunie : qui orientent vers une aménorrhée secondaire par insuffisance ovarienne ;

– céphalées et/ou troubles visuels et/ou diabète insipide : en faveur d'une pathologie hypothalamo-hypophysaire ;
– galactorrhée spontanée ou provoquée ;
– douleurs pelviennes cycliques : en faveur d'une malformation utérovaginale ;
– anosmie : en faveur d'un syndrome de Kallman de Morsier ;
– manifestations d'hyperandrogénie et leur rapidité d'installation (pouvant orienter, selon la sémiologie, vers un syndrome des ovaires polykystiques, un bloc en 21-hydroxylase, une tumeur ovarienne ou surrénalienne androgéno-sécrétante ou un syndrome de Cushing) :
  • hyperséborrhée ;
  • acné ;
  • hirsutisme : présence de poils dans des zones physiologiquement réservées aux hommes (à différencier de l'hypertrichose, correspondant à une hyperpilosité des membres) ;
  • alopécie ;
  • hypertrophie musculaire ;
  • raucité de la voix ;
  • hypertrophie clitoridienne.

B. Examen clinique

■ Poids, taille et IMC.

■ Préciser le stade pubertaire (classification de Tanner, *tableau 296-I*) :
– développement des seins (lié à la sécrétion d'œstradiol) ;
– pilosité pubienne et axillaire : reflet de l'imprégnation androgénique (l'absence de pilosité doit faire évoquer un syndrome de résistance aux androgènes).

■ Préciser l'existence d'un syndrome malformatif.

■ Examen abdominal : à la recherche une masse pelvienne, évocatrice d'un hématocolpos (rétention vaginale des menstruations).

■ Examen gynécologique :
– l'inspection recherche une ambiguïté sexuelle, qui peut s'intégrer dans :
  • une dysgénésie gonadique ;
  • une hyperplasie congénitale des surrénales ;
  • une anomalie de la biosynthèse ou de la sensibilité aux androgènes ;

Tableau 296-I. Classification de Tanner (stades de développement pubertaire) : filles

Développement mammaire		Pilosité pubienne	
S1	Pas de tissu glandulaire	P1	Pas de pilosité
S2	Tissu glandulaire palpable	P2	Quelques poils fins le long des grandes lèvres
S3	Augmentation de la taille des seins Profil arrondi de l'aréole et du mamelon	P3	Poils pubiens plus pigmentés
S4	Augmentation de la taille des seins Mamelon surélevé par rapport au sein	P4	Poils plus durs, recouvrant le mont de Vénus
S5	Augmentation de la taille des seins Profil arrondi de l'aréole et du mamelon	P5	Poils de type adulte, s'étendant vers les cuisses

– au spéculum (pour les patientes ayant déjà eu un rapport sexuel) :
  • évaluer la trophicité vaginale et la glaire cervicale ;
  • évaluer la perméabilité du col ;
– des seins : rechercher une galactorrhée spontanée ou provoquée.

■ Tester l'olfaction, à la recherche d'une anosmie.

■ Rechercher des signes d'hyperandrogénie.

C. Examens complémentaires

0 ■ Devant toute aménorrhée, le premier examen à demander est un dosage des β-HCG plasmatiques pour éliminer une grossesse ITEM 16.

■ Les autres explorations hormonales sont réalisées :
– un mois après l'arrêt de tout traitement œstroprogestatif ;
– après un test aux progestatifs (prise de 2 cp. de dydrogestérone, Duphaston®, pendant 10 jours).

■ Le test aux progestatifs a deux intérêts :
– évaluer la profondeur de la carence œstrogénique :
  • la survenue d'une hémorragie de privation à l'arrêt du traitement traduit une imprégnation œstrogénique suffisante pour permettre la croissance de l'endomètre au cours du cycle ;
  • l'absence d'hémorragie de privation à l'arrêt du traitement traduit une carence œstrogénique profonde, ne permettant pas une croissance suffisante de l'endomètre au cours du cycle ;
– réaliser l'ensemble des dosages hormonaux nécessaires à l'exploration de l'aménorrhée, le 3e jour du cycle (en cas de survenue d'une hémorragie de privation à l'arrêt du traitement), afin de pouvoir interpréter la valeur des dosages (notamment ceux d'œstradiol, de FSH et de LH, qui varient au cours du cycle).

■ Les examens à demander en première intention sont :
– dosages de l'œstradiol et des gonadotrophines, LH et FSH :
  • œstradiol basse, LH et FSH non élevées : hypogonadisme hypogonadotrophique par atteinte hypothalamo-hypophysaire ;
  • œstradiol basse, LH et FSH élevées : hypogonadisme hypergonadotrophique par atteinte ovarienne ;
  • œstradiol dans les valeurs normales pour une phase folliculaire : syndrome des ovaires polykystiques (SOPK), anomalie du tractus utérin ;
– dosage de prolactine ;
– âge osseux (radiographie de la main et du poignet gauche), en cas d'aménorrhée primaire : l'ossification de l'os sésamoïde du pouce correspond à un âge osseux de 11 ans et traduit le début de la puberté.

■ L'échographie pelvienne recherche :
– en cas d'aménorrhée primaire :
  • la taille des gonades, de l'utérus (une hauteur utérine supérieure à 35 mm signe un début de puberté) ;

    - l'épaisseur de l'endomètre ;
    - l'existence de dérivés müllériens ;
    - la présence de l'utérus, son aspect morphologique ;
    - l'existence d'un vagin borgne ;
  - en cas d'aménorrhée secondaire :
    - l'aspect des ovaires : taille des ovaires, nombre et taille des follicules ;
    - l'aspect morphologique de l'utérus.
- Les autres dosages sont demandés en fonction de l'interrogatoire et de l'examen clinique :
  - en cas d'aménorrhée primaire avec suspicion de dysgénésie gonadique ou d'étiologie génétique :
    - caryotype, à la recherche d'un syndrome de Turner ;
    - examen moléculaire des chromosomes sexuels, à la recherche d'un fragment du chromosome Y ;
  - en cas de suspicion de syndrome de Cushing ITEM 220 :
    - cortisol libre urinaire (FLU) des 24 heures ;
    - freinage minute (dexaméthasone 1 mg *per os* à minuit et dosage du cortisol plasmatique à 8 h du matin le lendemain) ;
    - cortisol sanguin ou salivaire à minuit ;
  - en cas d'hirsutisme associé :
    - testostérone totale ;
    - Δ4-androstènedione ;
    - SDHEA ;
    - 17-hydroxyprogestérone de base et après test au Synacthène® (exploration de la corticosurrénale par stimulation par ACTH de synthèse ITEM 225), à la recherche d'un bloc en 21-hydroxylase.

III. ÉTIOLOGIE DES AMÉNORRHÉES

A. Aménorrhée par anomalie du tractus génital

Dans tous les cas :

- il n'y a pas d'anomalie endocrinienne de l'axe gonadotrope ;
- l'examen clinique et/ou l'échographie pelvienne objective l'anomalie utérine responsable de l'aménorrhée.

1. Imperforation hyménéale ou malformation vaginale

- Interrogatoire :
  - aménorrhée primaire ;
  - douleurs pelviennes cycliques.
- Examen clinique :
  - cloison vaginale avec hématocolpos ;
  - aplasie vaginale ;
  - hymen non perforé ;
  - développement pubertaire normal.

2. Agénésie utérine et aplasie vaginale (syndrome de Rokitansky-Huster)

- Interrogatoire :
  - aménorrhée primaire ;
  - absence de douleurs pelviennes cycliques.
- Examen clinique :
  - aplasie vaginale ;
  - développement pubertaire normal.
- Caryotype : normal (46,XX).

3. Gestes traumatiques intra-utérins

- Curetages répétés, interruption volontaire de grossesse, chirurgie pour myomes utérins.
- Interrogatoire :
  - aménorrhée secondaire ;
  - antécédent de curetage, d'interruption volontaire de grossesse ;
  - douleurs pelviennes cycliques.
- Examen clinique : développement pubertaire normal.

B. Hypogonadisme hypogonadotrophique

1. Atteintes hypothalamiques fonctionnelles

- Les atteintes hypothalamiques fonctionnelles sont la cause la plus fréquente d'aménorrhée par hypogonadisme hypogonadotrophique.
- Elles sont liées à :
  - un apport lipidique insuffisant avec déficit de masse grasse chez des jeunes filles dont l'IMC est normal (18 à 22 kg/m^2) le plus souvent ITEM 110 ;
  - une anorexie mentale avec apport calorique insuffisant et IMC faible ITEM 42 ;
  - une pratique sportive intensive ITEM 45 ;
  - des pathologies chroniques (néphropathies, maladies inflammatoires chroniques).
- Il ne faut pas méconnaître le risque d'ostéoporose ITEM 56 :
  - liée à la carence œstrogénique ;
  - aggravée le plus souvent par le déficit d'apport vitaminocalcique et le faible IMC.

2. Hyperprolactinémies

- Dites « de déconnexion », elles sont secondaires à :
  - un macroadénome hypophysaire ITEM 220 ;
  - une tumeur hypothalamo-hypophysaire ITEM 146 :
    - crâniopharyngiome ;
    - gliome du chiasma ;
  - une pathologie infiltrative :
    - sarcoïdose ITEM 124 ;
    - histiocytose.
- Elles résultent sinon d'un prolactinome ITEM 220.

3. Syndrome de Cushing

L'excès de glucocorticoïdes, quelle que soit son origine, induit une insuffisance gonadotrope responsable d'aménorrhée ITEMS 220, 174.

4. Atteintes hypophysaires

- Macroadénome hypophysaire ITEM 220 :
  – quel que soit son type ;
  – peut être responsable d'une insuffisance gonadotrope par destruction des cellules hypophysaires gonadotropes (synthétisant la LH et la FSH).
- Prolactinome ITEM 220.
- Nécrose hypophysaire du *post-partum* (syndrome de Sheehan) :
  – accident hémorragique avec collapsus lors de la délivrance ;
  – absence de montée laiteuse et de retour de couches par insuffisance lactotrope et gonadotrope ;
  – présence éventuelle d'autres insuffisances antéhypophysaires.
- Hypophysite auto-immune :
  – terrain :
    • femme en fin de grossesse ou dans le *post-partum* ;
    • absence d'accident hémorragique avec collapsus lors de la délivrance ;
    • association à des pathologies auto-immunes ITEM 116 ;
  – absence de montée laiteuse et de retour de couches par insuffisance lactotrope et gonadotrope ;
  – présence éventuelle d'autres insuffisances hypophysaires ;
  – IRM hypophysaire permettant de suspecter le diagnostic en montrant une grosse hypophyse en hypersignal spontané, parfois d'allure pseudo-tumorale, ou, inversement, une selle turcique vide.

5. Hypogonadismes hypogonadotrophiques congénitaux

a) Syndrome de Kallman de Morsier

- Physiopathologie :
  – ce syndrome est lié à une anomalie de la migration des neurones à GnRH de la placode olfactive vers le noyau arqué pendant la vie embryonnaire : ils ne sont pas en position anatomique permettant la stimulation des gonadotrophines ;
  – il existe des formes liées à l'X chez les garçons ;
  – il s'agit de formes non liées à l'X chez la fille (avec une transmission autosomique dominante ou récessive).
- Interrogatoire :
  – aménorrhée primaire ;
  – anosmie ou hyposmie ;
  – parfois, antécédents familiaux d'hypogonadisme.
- Examen clinique :
  – impubérisme ;
  – développement pubertaire partiel dans certaines formes rares.

- Examens complémentaires :
  - échographie pelvienne : organes génitaux internes prépubères ;
  - IRM des bulbes olfactifs : bulbes olfactifs absents ou hypoplasiques.

b) Mutation du récepteur de la GnRH, mutation du gène codant le récepteur GPR54, etc.

Ces mutations sont responsables d'hypogonadismes hypogonadotrophiques congénitaux sans anosmie. (Hors programme.)

6. Retard pubertaire simple

- Il est rare chez la fille (contrairement au garçon).
- Interrogatoire : aménorrhée primaire et retard de croissance.
- Terrain : âge de début de puberté dans la famille similaire.
- Clinique : absence d'anosmie ou d'hyposmie.
- Examens complémentaires :
  - FSH et LH basses ;
  - absence d'apparition de l'os sésamoïde du pouce sur une radiographie d'âge osseux.
- Le caractère rapidement évolutif vers la puberté (développement mammaire puis apparition de la ménarche en moyenne deux ans plus tard) confirme *a posteriori* le diagnostic.

C. Aménorrhée par anovulation chronique

- Les anovulations se caractérisent par :
  - l'absence de pic cyclique de LH ;
  - l'absence d'ovulation et donc de sécrétion de progestérone ;
  - une sécrétion d'œstradiol, le plus souvent présente, acyclique.
- Le tableau clinique est dominé par les anomalies du cycle menstruel :
  - les troubles des règles sont représentés par une aménorrhée, parfois des irrégularités menstruelles ou des ménométrorragies ;
  - ces troubles peuvent alterner chez une même patiente.

1. Syndrome des ovaires polykystiques

- Pathologie fréquente (5 % des femmes).
- Clinique :
  - tableau clinique très variable ;
  - après un développement pubertaire normal ;
  - irrégularités menstruelles suivies d'aménorrhée parfois isolées ;
  - associées parfois à des signes d'hyperandrogénie (acné, hyperséborrhée, hirsutisme) :
    - d'installation progressive ;
    - peu évolutifs ;
    - sans signe de virilisation ;
  - surpoids inconstant ITEM 267 ;
  - acanthosis nigricans (signe d'insulinorésistance), rarement.

■ Examens complémentaires :

– concentration d'œstradiol normale pour une phase folliculaire précoce, ne variant pas au cours du cycle;

– test aux progestatifs (Duphaston®) positif : l'imprégnation précédente en œstrogène est suffisante pour obtenir une hémorragie de privation après administration de progestatif;

– LH élevée dans 50 % des cas, supérieure à la FSH et FSH non élevée;

– hyperandrogénie biologique :
  • élévation modérée de la Δ4-androstènedione;
  • élévation modérée de la testostérone;

– hyperprolactinémie très modérée (rarement);

– 17-hydroxyprogestérone de base et après test au Synacthène® non augmenté (+++);

– absence de syndrome de Cushing ITEM 220 (+++) :
  • FLU des 24 heures normal;
  • test de freinage minute positif;

– l'échographie pelvienne montre :
  • deux gros ovaires (> 10 ml);
  • avec de nombreux (> 12 dans chaque ovaire) petits (2 à 9 mm) follicules;
  • et une hypertrophie du stroma.

Critères diagnostiques du syndrome des ovaires polykystiques

La présentation clinique étant très variable, on retient ce diagnostic, par définition, s'il existe au moins deux des trois critères suivants :

■ clinique : une anovulation ou une dysovulation responsable d'une aménorrhée ou de cycles irréguliers et/ou une hyperandrogénie (hirsutisme, acné, hyperséborrhée);

■ biologique : une élévation des androgènes;

■ morphologique : un aspect évocateur des ovaires;

Après avoir éliminé (+++) :

– un bloc en 21-hydroxylase;

– un syndrome de Cushing ITEM 220;

– une tumeur ovarienne et/ou surrénalienne androgéno-sécrétante, dans ce cas :
  • l'hyperandrogénie est d'installation plus brutale, rapidement évolutive avec des signes de virilisation (hypertrophie clitoridienne, alopécie des golfes temporaux, raucité de la voix);
  • et l'élévation des androgènes est plus importante que dans le syndrome des ovaires polykystiques (testostérone > 1,5 ng/ml).

Remarque : Le diagnostic différentiel est parfois difficile entre syndrome des ovaires polykystiques et hypogonadisme hypogonadotrophique. En effet, le syndrome des ovaires polykystiques peut être responsable :

■ sur le plan clinique :

– d'une aménorrhée par anovulation chronique isolée;

– avec un test aux progestatifs (Duphaston®) positif, comme en cas d'hypogonadisme hypogonadotrophique partiel laissant persister une sécrétion d'œstrogène suffisante pour permettre une imprégnation utérine correcte;

- sur le plan biologique :
  – d'un taux d'œstradiol normal pour une phase folliculaire précoce sans variation cyclique ;
  – de taux de FSH et LH non élevés.

Les éléments d'orientation vers un hypogonadisme hypogonadotrophique sont :

- un interrogatoire et un examen clinique qui orientent vers une cause d'hypogonadisme hypogonadotrophique (céphalées, troubles visuels, autres insuffisances antéhypophysaires) ITEM 220 ;
- l'IRM hypophysaire recherche une pathologie hypothalamo-hypophysaire ;
- l'échographie pelvienne oriente vers un hypogonadisme hypogonadotrophique si les ovaires sont de petites tailles.

2. Aménorrhée par hyperandrogénie ovarienne ou surrénalienne

a) Bloc en 21-hydroxylase, ou hyperplasie congénitale des surrénales de forme non classique

- Pathologie liée à une mutation du gène *CYP21* qui code la 21-hydroxylase, enzyme impliquée dans la synthèse de cortisol et d'aldostérone (voir *fig. 255-5* ITEM 225).
- Selon la profondeur du déficit enzymatique, il existe des formes classiques ITEM 255 :
  – à révélation néonatale, avec :
    • insuffisance surrénale aiguë ;
    • virilisation des fœtus de sexe féminin ;
  – à révélation dans la petite enfance, avec :
    • pseudo-puberté précoce ;
    • possibilité d'insuffisance surrénale aiguë en cas de stress.
- Il existe des formes non classiques à révélation tardive :
  – chez les femmes adultes ;
  – avec hirsutisme et/ou trouble des règles (spanioménorrhée, aménorrhée) et/ou infertilité ITEM 29.
- Il existe une corrélation génotype-phénotype : la présence de certaines mutations est associée aux formes non classiques de la maladie. C'est l'allèle qui porte la mutation la moins sévère qui est responsable du phénotype.
- Le diagnostic repose sur :
  – le dosage de la 17-hydroxyprogestérone de base et après test au Synacthène® :
    • 17-hydroxyprogestérone élevée de base en phase folliculaire (> 5 ng/ml) et après injection de Synacthène® (> 10 ng/ml) ;
    • dépistage de masse à la naissance : dosage de 17-hydroxyprogestérone, réalisé systématiquement au 3e jour de vie, à partir d'une gouttelette de sang déposée sur un papier buvard ;
  – la recherche systématique des mutations du gène *CYP21* par biologie moléculaire chez le cas index (indispensable pour le conseil génétique), afin de préciser :
    • la présence ou non de mutation associée aux formes classiques de la maladie ;

- et, notamment, le risque d'avoir un enfant atteint d'une forme classique si les deux parents sont porteurs hétérozygotes d'une mutation sévère.

■ Cette pathologie est accessible à un conseil génétique pour :
– les homozygotes malades ;
– les hétérozygotes sains, dépistés par :
  - dosage du 21-désoxycortisol de base et après test au Synacthène® : augmenté après Synacthène® (voir *fig. 255-5*) ;
  - identification de la mutation du gène *CYP21* par biologie moléculaire.

■ Un traitement permettant d'éviter la virilisation des fœtus féminins et les complications de l'insuffisance surrénale peut être mis en route précocement lors de la grossesse.

b) Tumeur ovarienne, hyperthécose ovarienne

■ Hirsutisme d'apparition récente, rapidement évolutif, avec des signes de virilisation.
■ Testostérone élevée (> 1,5 ng/ml).
■ Rapport Δ4/testostérone proche de 1.
■ LH et FSH normales ou basses.
■ Échographie pelvienne :
– visualisation (parfois difficile) d'une petite tumeur ;
– gros ovaires avec hyperplasie stromale dans le cas d'une hyperthécose.
■ Le cathétérisme des veines ovariennes peut être nécessaire. (Hors programme.)

c) Tumeur surrénalienne

■ Hirsutisme d'apparition récente, rapidement évolutif, avec des signes de virilisation.
■ Testostérone élevée (> 1,5 ng/ml).
■ Rapport Δ4/testostérone nettement supérieur à 1.
■ Taux de SDHEA presque toujours élevé.
■ Éventuelle sécrétion associée d'autres hormones du cortex surrénalien (notamment hypercortisolisme).
■ Le scanner surrénalien permet, le plus souvent, de visualiser la tumeur (cortico-surrénalome) ITEM 318.

D. Insuffisances ovariennes prématurées

■ L'épuisement du capital folliculaire avant la puberté, entraîne :
– un impubérisme ;
– une aménorrhée primaire.
■ Lorsque la disparition des follicules ovariens a lieu après la puberté, on observera :
– un développement pubertaire normal ;
– une aménorrhée primaire ou secondaire avec bouffées de chaleur, dyspareunie et test aux progestatifs négatif.
■ Dans tous les cas, les dosages hormonaux montrent :
– un taux d'œstradiol bas ;
– une élévation des concentrations des gonadotrophines.
■ Par définition, une insuffisance ovarienne est prématurée lorsqu'elle survient avant l'âge de 40 ans.

1. Agénésie et dysgénésie gonadique

a) Syndrome de Turner

- Un cas pour 1 500 à un cas pour 2 500 naissances féminines.
- Le diagnostic repose sur le caryotype :
  - mosaïque 45,X0/46,XX, dans plus de 50 % des cas ;
  - 45,X0, classiquement.
- Clinique :
  - impubérisme et aménorrhée primaire dans les formes 45,X0 ;
  - possibilité d'un certain développement pubertaire (pilosité axillaire et pubienne, début de développement mammaire), voire menstruations, dans les formes mosaïques ;
  - retard statural (+++) ;
  - syndrome malformatif :
    - au niveau thoracique : thorax « en bouclier », écartement des mamelons ;
    - au niveau des membres : cubitus valgus bilatéral, brièveté des quatrièmes métacarpiens ;
    - nævi multiples ;
    - atteinte de différents organes : malformations cardiaques (dilatation de l'aorte, +++) et rénales.
- Association à des pathologies auto-immunes (diabète, dysthyroïdie).
- À la naissance, présence d'un syndrome de Bonnevie-Ulrich avec :
  - lymphœdème des extrémités ;
  - gonflement de la face dorsale des mains et des pieds ;
  - hyperlaxité ligamentaire.
- On doit rechercher la présence d'un fragment de chromosome Y : il signe un risque de gonadoblastome et doit conduire à l'ablation préventive des gonades.

b) Dysgénésies gonadiques pures

- Elles sont liées à des délétions importantes du bras long du chromosome X.
- Clinique :
  - aménorrhée primaire ou secondaire ;
  - taille normale ;
  - absence de syndrome malformatif.
- Caryotype : 46,XX.

2. Insuffisance ovarienne iatrogène

L'insuffisance ovarienne iatrogène est secondaire à :

- certaines chimiothérapies ;
- une radiothérapie abdominopelvienne.

3. Insuffisance ovarienne auto-immune

- Insuffisance ovarienne secondaire à une ovarite auto-immune lymphocytaire.
- Elle est isolée ou associée à :
  - une polyendocrinopathie auto-immune de type 1 :
    - hypoparathyroïdie primaire ;

    - insuffisance surrénalienne ITEM 255 ;
    - candidose cutanéomuqueuse ;
  - une polyendocrinopathie auto-immune de type 2 :
    - diabète de type 1 ITEM 233 ;
    - insuffisance surrénale ITEM 255 ;
    - insuffisance ovarienne primitive ;
  - d'autres pathologies auto-immunes.
- Clinique : aménorrhée secondaire avec bouffées de chaleur.
- Le diagnostic peut être étayé par la recherche d'anticorps anti-ovaire.

4. Insuffisances ovariennes par déficit de la stéroïdogenèse et atteinte de la réceptivité aux gonadotrophines

(Exceptionnelles, hors programme.)

E. Cas des aménorrhées avec caryotype 46,XY

1. Résistance complète aux androgènes

- Mutation du récepteur des androgènes.
- Transmission récessive liée à l'X.
- Clinique :
  - développement mammaire normal ;
  - absence de pilosité (++) ;
  - aménorrhée primaire ;
  - cupule vaginale à l'examen gynécologique ;
  - ± hernies inguinales bilatérales contenant les testicules.
- Biologie :
  - testostérone élevée ;
  - LH élevée.
- Échographie pelvienne :
  - cupule vaginale ;
  - absence d'utérus ;
  - absence d'ovaires ;
  - ± testicules intra-abdominaux.
- Caryotype : 46,XY.

2. Mutation du gène *SRY*, mutation du récepteur de la LH

Le tableau est proche du précédent ; cependant, le taux de testostérone est effondré, la LH est élevée et la FSH normale.

(Rare, hors programme.)

Étiologie de l'hirsutisme

- Syndrome des ovaires polykystiques.
- Bloc en 21-hydroxylase.
- Tumeurs ovariennes virilisantes.
- Tumeurs surrénaliennes.

▶

- Syndrome de Cushing.
- Hirsutisme idiopathique :
  - diagnostic d'élimination ;
  - absence de trouble des règles ;
  - contexte familial ;
  - androgènes plasmatiques normaux.

Fiche **Dernier tour**

Aménorrhée

■ Devant toute aménorrhée, il faut écarter la possibilité d'une grossesse par un dosage des β-HCG plasmatiques. 0

■ Arbre diagnostique de l'aménorrhée primaire : *fig. 296-2*.

■ Arbre diagnostique de l'aménorrhée secondaire : *fig. 296-3*.

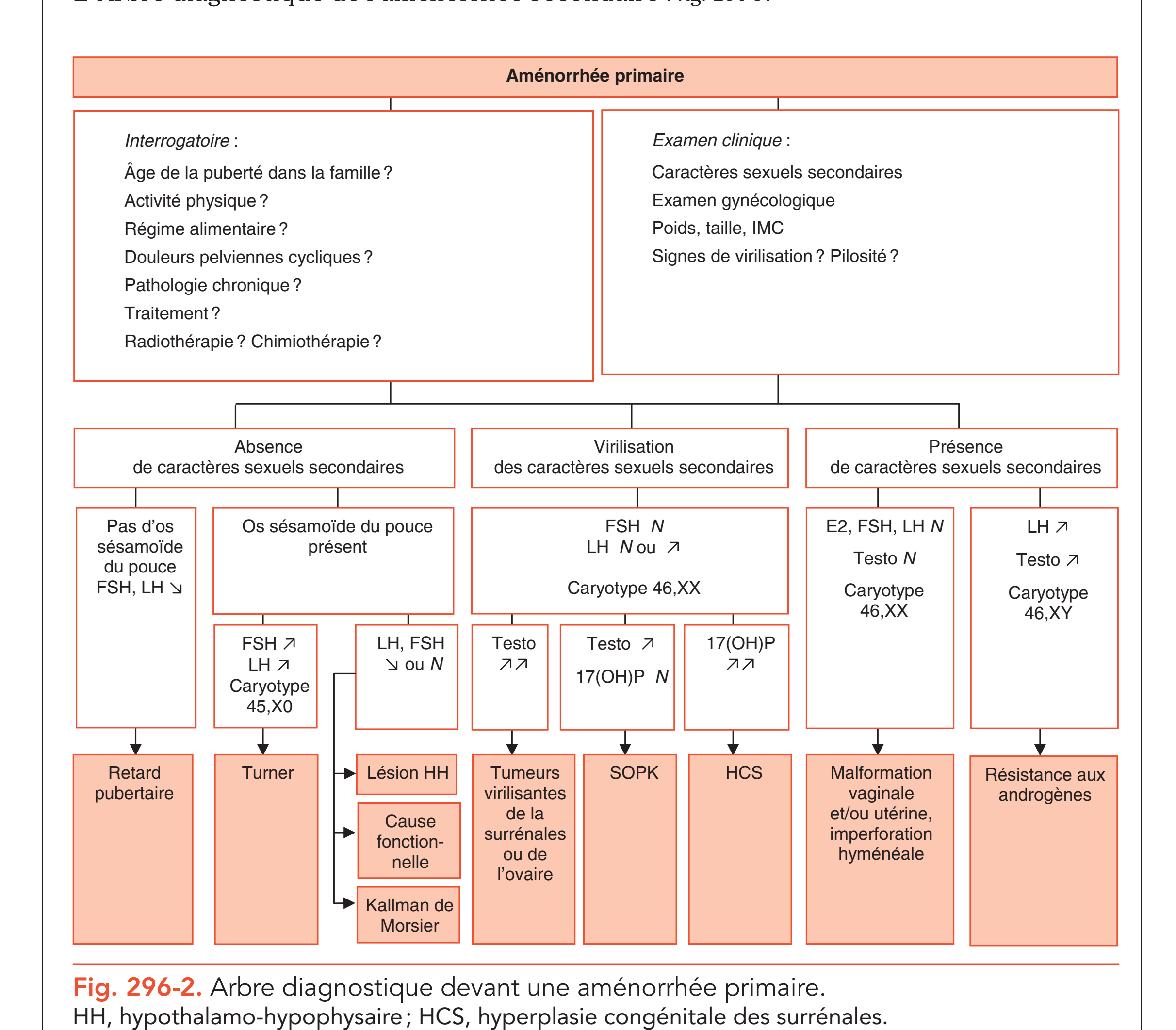


Fig. 296-2. Arbre diagnostique devant une aménorrhée primaire.
HH, hypothalamo-hypophysaire ; HCS, hyperplasie congénitale des surrénales.

Fiche Dernier tour

Aménorrhée secondaire

Interrogatoire :
- Contraception ? Rapports sexuels ?
- Alimentation ? Activité physique ?
- Antécédents familiaux ?
- Pathologie ? Traitement ?
- Radiothérapie ? Chimiothérapie ?
- Âge de la ménopause dans la famille ?
- Geste invasif endo-utérin ?
- Signes fonctionnels : bouffées de chaleur ? sécheresse vaginale ? céphalées ? troubles visuels ? galactorrhée ? douleurs pelviennes ? anosmie ?

Examen clinique :
- Examen gynécologique
- Examen mammaire
- Poids, taille, IMC
- Signes d'hyperandrogénie/de virilisation ?

Éliminer une grossesse :
β-HCG

FSH, LH, œstradiol

- Œstradiol bas, FSH, LH *N* ou ↘ → IRM, prolactine, exploration hormonale HH
  - Normales → Aménorrhée hypothalamique fonctionnelle
  - Anomalies → Tumeur HH
- Œstradiol normal, FSH *N*,LH *N* ou ↗ → 17(OH)P, Androgènes
  - 17(OH)P *N*, Testo ↗, Δ4 ↗ → SOPK
  - 17(OH)P ↗, Δ4 ↗↗, Testo ↗ → HCS
  - 17(OH)P *N*, Testo ↗↗ → Tumeurs ovariennes et surrénaliennes
- Œstradiol bas, FSH,LH ↗ → Caryotype
  - 45,X0 → Turner
  - 46,XX → Insuffisance ovarienne auto-immune, Dysgénésie gonadique pure
- Œstradiol normal, FSH,LH *N* → Anomalie du tractus génital

Fig. 296-3. Arbre diagnostique devant une aménorrhée secondaire.
HH, hypothalamo-hypophysaire ; *N*, normal ; HCS, hyperplasie congénitale des surrénales ; 17(OH)P, 17-hydroxyprogestérone ; Testo, testostérone ; SOPK, syndrome des ovaires polykystiques.

ITEM 255

Insuffisance surrénale

	Tour 1	Tour 2	Tour 3	Dernier tour
Date				

OBJECTIFS

- Diagnostiquer une insuffisance surrénale aiguë et une insuffisance surrénale chronique.
- Identifier les situations d'urgence et planifier leur prise en charge.

LIENS TRANSVERSAUX

Orientation diagnostique et clinique

ITEM 195 Douleurs abdominales et lombaires aiguës chez l'enfant et chez l'adulte.
ITEM 199 État confusionnel et trouble de conscience.
ITEM 230 Coma non traumatique.
ITEM 233 Diabète sucré de type 1 et 2 de l'enfant et de l'adulte.
ITEM 246 Hyperthyroïdie.
ITEM 295 Amaigrissement.
ITEM 296 Aménorrhée.
ITEM 345 Vomissements du nourrisson, de l'enfant et de l'adulte (avec le traitement).

Étiologie

ITEM 157 Tumeurs du poumon, primitives et secondaires.
ITEM 296 Aménorrhée.
ITEM 220 Adénome hypophysaire.
ITEM 242 Hémochromatose.



Sujets tombés aux ECN : 2005

- 2005 :

Un homme, d'origine lorraine, âgé de 64 ans est admis aux urgences la veille de Noël, pour deux malaises successifs, de type lipothymique, avec la notion que les malaises ne sont pas récents mais qu'ils seraient de plus en plus rapprochés. À l'admission, ce patient signale être épuisé. Il est d'ailleurs en arrêt de travail depuis 1 mois et avait même renoncé à partir en vacances l'été précédent. Il a maigri de 8 kg dans les 6 derniers mois. Il ne prend aucun médicament. Son épouse précise qu'il se plaint de douleurs abdominales depuis plusieurs semaines. Il dit qu'il n'a pas d'appétit depuis plusieurs jours et qu'il présente des vomissements alimentaires depuis 48 heures.

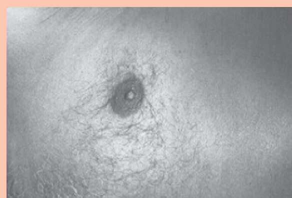
Examen clinique du patient [voir photographies] ; la température est à 38°C, la pression artérielle est mesurée à 90/70 mmHg, la fréquence cardiaque est régulière à 100 par minute. L'auscultation pulmonaire ne révèle rien de particulier, de même que l'examen neurologique. L'abdomen est souple et non douloureux à la palpation. La glycémie capillaire est de 2,2 mmol/l [0,4 g/l]. Le bilan initial effectué en urgence est le suivant :

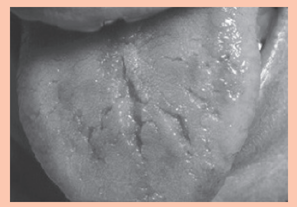
– glycémie : 2,3 mmol/l [0,42 g/l] (normale : 0,7–1,00 g/l) ;
– natrémie : 120 mmol/l (normale : 135–145 mmol/l) ;



– chlorémie : 85 mmol/l (normale : 90–105 mmol/l);
– kaliémie : 5,2 mmol/l (normale : 3,8–5 mmol/l);
– créatininémie : 140 µmol/l (normale : 45–120 µmol/l);
– GB : 6500/mm^3; Hb : 10,5 g/dl; plaquettes : 222000/mm^3;
– ALAT : 20 UI/l (normale : < 35); ASAT : 22 UI/l (normale : < 35);
– phosphatases alcalines 60 UI/l (normale : < 90); bilirubine : 6 µmol/l (normale : < 11 µmol/l); gamma-GT : 40 (normale : < 60); TP : 100 %;
– alcoolémie : 0 g/l; recherche de toxiques : négative.









1) Devant ce tableau, quels sont les diagnostics étiologiques possibles? Classez-les par ordre de probabilité chez ce patient en fonction des données dont vous disposez dans l'observation. Pour chaque étiologie, indiquez les éléments en faveur ou en défaveur. Finalement un seul diagnostic doit être retenu chez ce patient. Lequel?
2) Quels sont les mécanismes physiopathologiques les plus probables de l'hypoglycémie et des troubles ioniques chez ce patient?
3) Quels examens biologiques demandez-vous pour confirmer le diagnostic étiologique indiqué comme plus probable? Argumentez votre réponse.
4) Un cliché de l'abdomen sans préparation, en position debout, a été fait devant les douleurs abdominales. [Cliché de l'abdomen.]

Que vous apporte-t-il?

5) Quel(s) traitement(s) prescrivez-vous en urgence? Planifiez la surveillance.
6) Quel sera le traitement à distance? Indiquez les consignes «pratiques» que vous allez remettre à ce patient?

L'employeur du patient vous téléphone pour avoir des nouvelles de son employé et pour vous demander quand il pourra retravailler afin de savoir s'il doit éventuellement faire appel à un intérimaire.

7) Que lui répondez-vous?

CONSENSUS

- Aucune conférence de consensus n'existe à ce jour sur ce thème.

POUR COMPRENDRE…

- La corticosurrénale est constituée de trois couches :
  – fasciculée : synthétisant le cortisol, hormone vitale (sécrétion maximale à 8 h et minimale à minuit);

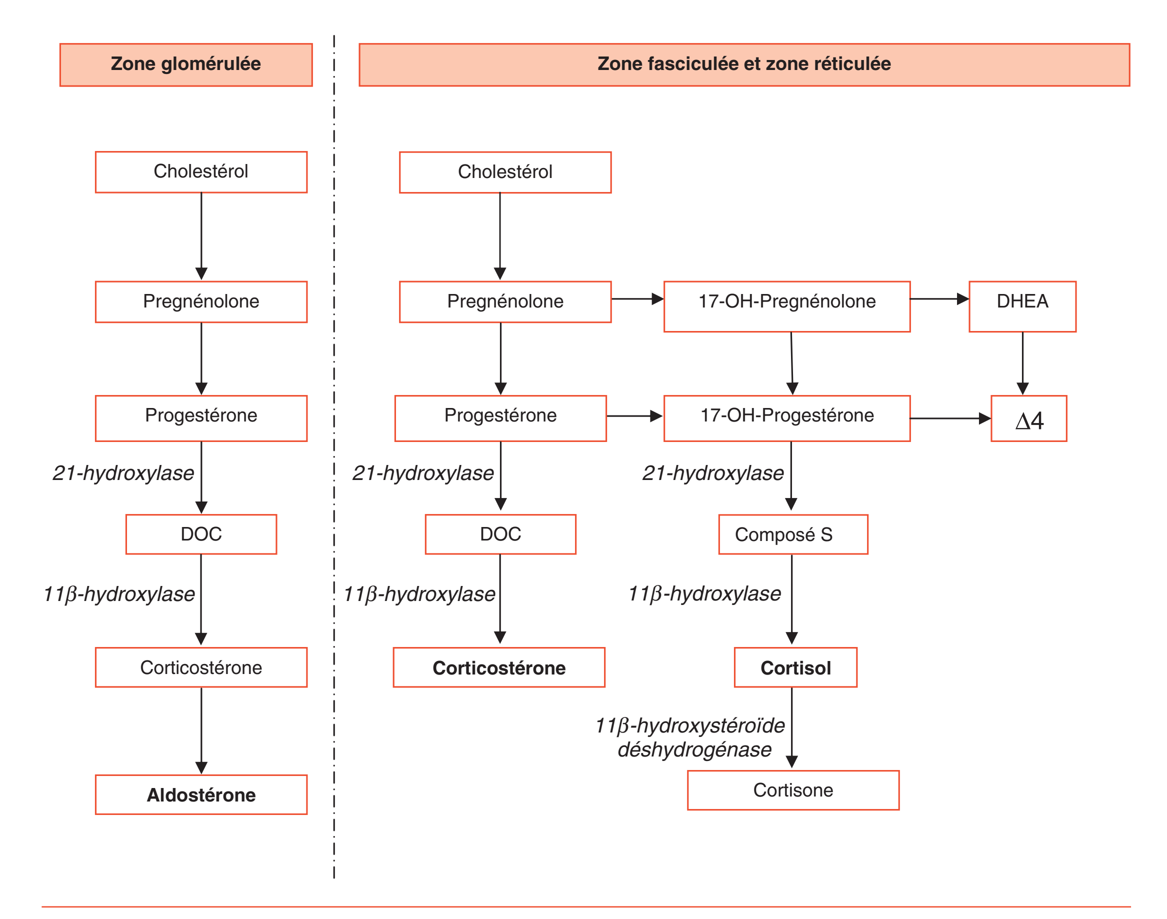


Fig. 255-1. Synthèse des stéroïdes surrénaliens.
DOC, désoxycorticostérone ; Δ4, Δ4-androstènedione ; composé S, 11-désoxycortisol ; 17-OH-prégnenolone, 17-hydroxyprégnenolone ; 17-OH-progestérone, 17-hydroxyprogestérone.

- glomérulée : synthétisant l'aldostérone ;
- réticulée : synthétisant les androgènes.

■ La *fig. 255-1* résume les principales étapes de la synthèse des stéroïdes surrénaliens. Elle permet de mieux comprendre le rationnel des dosages hormonaux à réaliser.

■ Les signes cliniques de l'insuffisance surrénale primitive chronique sont en rapport, principalement, avec :

- le déficit cortisolique ;
- le déficit minéralocorticoïde.

Le diagnostic de déficit cortisolique repose, dans ce cas, sur des dosages hormonaux simples : cortisolémie à 8 h et après test au Synacthène immédiat® (ACTH de synthèse). L'ACTH élevée affirme l'origine primitive.

Le risque principal de l'insuffisance surrénale chronique est l'insuffisance surrénale aiguë, engageant le pronostic vital, survenant en cas de stress et en rapport avec le déficit cortisolique.

Les principales causes d'insuffisance surrénale chronique sont :

- l'insuffisance surrénale auto-immune ;
- les métastases surrénaliennes ;
- les infections (tuberculose surrénalienne).

■ **L'insuffisance corticotrope, qui est une défaillance des cellules corticotropes hypophysaires sans atteinte primitive de la glande surrénale, est responsable d'un déficit cortisolique sans déficit minéralocorticoïde.**

La principale cause est la prise de corticothérapie au long cours et à fortes doses.

Le simple dosage du cortisol et/ou le test au Synacthène immédiat® peuvent parfois méconnaître le diagnostic de déficit cortisolique, qui repose alors sur des tests de stimulation plus lourds à réaliser. L'ACTH est normale ou basse, dans ce cas.

I. PHYSIOLOGIE ET PHYSIOPATHOLOGIE

■ La surrénale est constituée de deux parties :
- la médullaire, qui synthétise les catécholamines ;
- la corticale, constituée de trois couches :
  - fasciculée : synthétisant le cortisol ;
  - glomérulée : synthétisant l'aldostérone ;
  - réticulée : synthétisant les androgènes.

■ L'insuffisance surrénale primaire est responsable d'un déficit de sécrétion corticosurrénalienne en :
- cortisol (avec ACTH élevée) ;
- aldostérone ;
- androgènes surrénaliens.

■ L'insuffisance corticotrope est responsable d'un déficit en :
- cortisol (avec ACTH normale donc inadaptée, ou basse) ;
- androgènes surrénaliens (plus anecdotique).

■ Cortisol :
- le cortisol a de nombreux rôles (*fig. 255-2*) ;
- c'est une hormone indispensable à la vie, qui joue un rôle majeur en cas de stress ;
- la sécrétion de cortisol est :
  - maximale à 8 h ;
  - minimale à minuit ;
- le cortisol circule dans le sang lié à une protéine porteuse, la CBG (*cortisol binding globulin*). La concentration de CBG augmente dans plusieurs situations, notamment en cas d'hyperœstrogénie (grossesse, pilule œstroprogestative) :
  - le taux de cortisol plasmatique est faussement normal ou élevé dans toutes ces situations où la CBG augmente ;
  - chez la femme enceinte ou sous pilule œstroprogestative, le taux de cortisol plasmatique n'est donc pas interprétable.

■ ACTH :
- l'ACTH joue un rôle trophique sur les surrénales ;
- en cas de déficit corticotrope complet et prolongé :
  - les surrénales s'atrophient ;
  - l'injection d'ACTH (comme dans le test au Synacthène immédiat®) ne stimule plus la production surrénalienne de cortisol ;

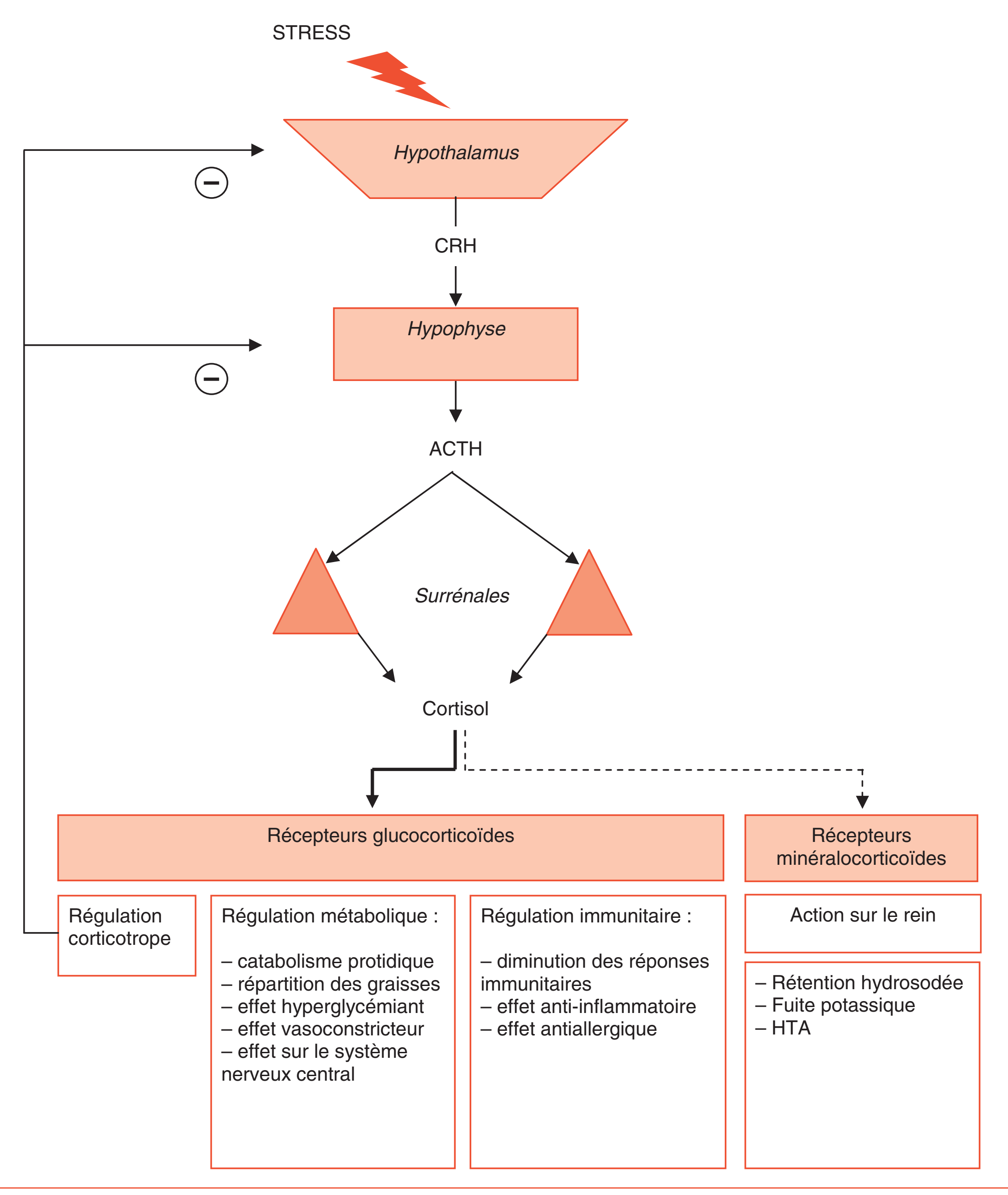


Fig. 255-2. Rôle du cortisol et régulation de sa sécrétion.

– en cas de déficit corticotrope partiel ou récent :
  - les surrénales ne sont pas encore ou pas complètement atrophiées ;
  - l'injection d'une forte dose d'ACTH (comme dans le test au Synacthène immédiat®) permet de stimuler la production surrénalienne de cortisol.

■ Aldostérone :

– la sécrétion d'aldostérone est régulée par le système rénine-angiotensine (*fig. 255-3*) ;

– le déficit en aldostérone est responsable :
  - d'une perte urinaire de sodium ;
  - avec tendance à la déshydratation extracellulaire et à l'hyperhydratation intracellulaire ;

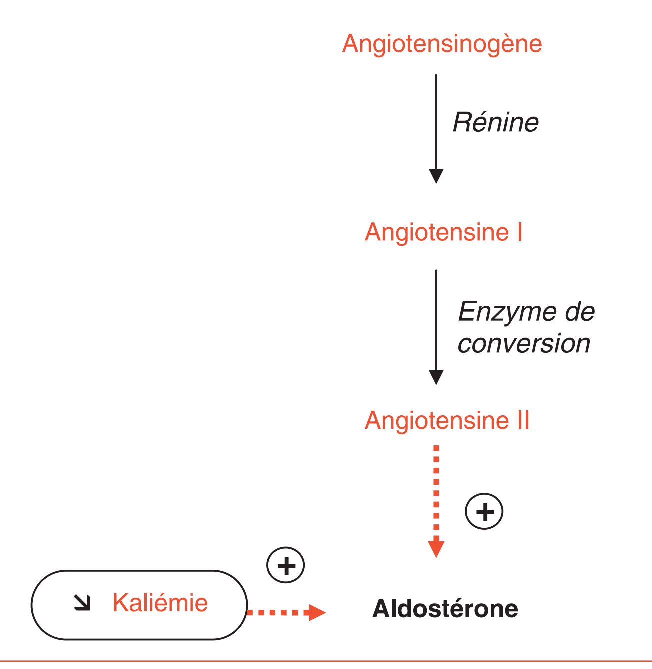


Fig. 255-3. Régulation de la sécrétion d'aldostérone.

- d'une diminution de l'excrétion urinaire de potassium avec tendance à l'hyperkaliémie.

- Le déficit en androgènes surrénaliens a peu de conséquence.

II. INSUFFISANCE SURRÉNALE PRIMITIVE

A. Circonstances diagnostiques

1. Clinique

- Le tableau clinique est d'installation progressive.
- Le diagnostic peut parfois être fait lors d'une insuffisance surrénale aiguë.
- Les signes *non spécifiques* devant faire évoquer le diagnostic sont :
  - une asthénie :
    - physique, augmentant au cours de la journée et au fil des semaines ;
    - psychique, avec tendance dépressive ;
    - sexuelle, avec baisse de la libido et trouble de l'érection ;
  - une anorexie avec amaigrissement ITEM 295 ;
  - une pression artérielle :
    - basse ;
    - avec tendance à l'hypotension orthostatique ;
    - et, parfois, un goût pour le sel ;
  - ± une dépilation axillaire et pubienne (chez la femme) ;
  - ± des douleurs articulaires et musculaires diffuses ;
  - ± des signes digestifs :
    - annonciateurs d'une décompensation aiguë le plus souvent ;
    - à type de douleurs abdominales ITEM 195 et nausées.
- Un seul signe est spécifique de l'origine primitive de l'insuffisance surrénale, la *mélanodermie* (*fig. 255-4*) :

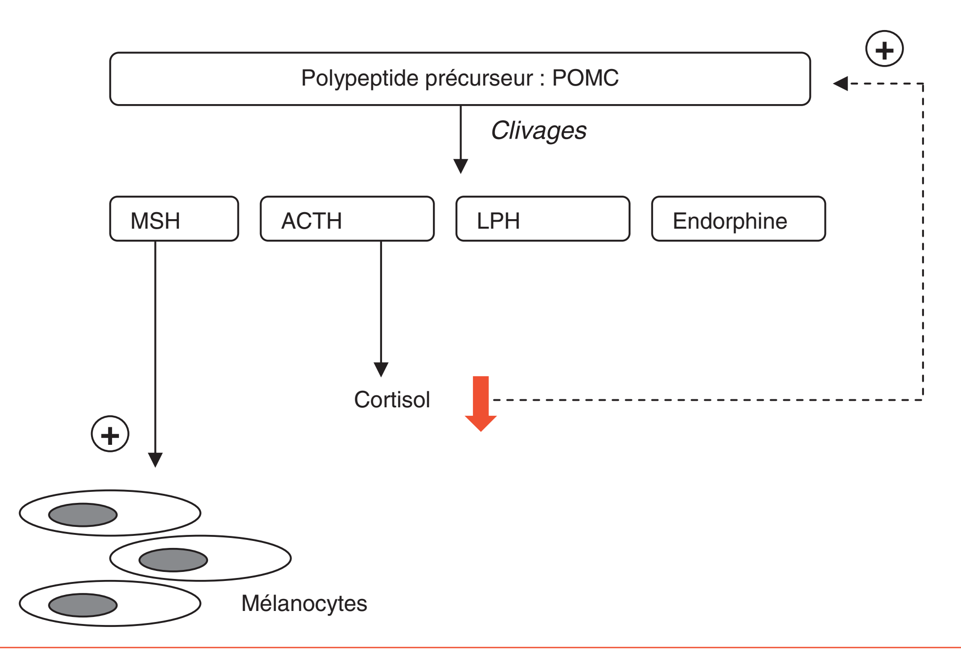


Fig. 255-4. Mécanismes physiopathologiques expliquant la mélanodermie de l'insuffisance surrénale primaire lente.
L'ACTH provient d'un précurseur, la pro-opiomélanocortine (POMC) qui est clivée en plusieurs peptides dont l'ACTH et la MSH (hormone stimulant les mélanocytes). La baisse du cortisol entraîne par rétrocontrôle positif une augmentation de la synthèse de POMC, clivée en ACTH et en MSH. Les taux d'ACTH et de MSH augmentent. La MSH, en stimulant les mélanocytes, est responsable de la mélanodermie observée en cas d'insuffisance surrénale primitive.

- elle se présente sous la forme :
  - d'une accentuation du bronzage naturel, un peu hétérogène ;
  - de taches ardoisées au niveau des muqueuses buccales et gingivales ;
- elle prédomine sur :
  - les zones exposées ;
  - les zones pigmentées : aréoles mammaires, organes génitaux externes ;
  - les cicatrices ;
  - les zones de frottement : coudes, genoux, ceinture ;
  - les plis de flexion : palmaire et des articulations interphalangiennes.

2. Biologie

- Le ionogramme sanguin montre fréquemment :
  - une hyponatrémie :
    - liée à l'hypoaldostéronisme ;
    - liée au déficit en cortisol responsable d'une hyponatrémie de dilution par sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (le cortisol freine normalement la sécrétion d'ADH) ;
  - une hyperkaliémie :
    - liée à l'hypoaldostéronisme ;
    - essentiellement lors de décompensation aiguë ;
  - une glycémie :
    - à jeun, basse ;
    - les hypoglycémies sont possibles lors des décompensations aiguës.

O

Toujours évoquer le diagnostic d'insuffisance surrénale aiguë devant l'association hyponatrémie et hyperkaliémie.

- Le ionogramme urinaire montre une augmentation de la natriurèse et une diminution de la kaliurèse, secondaires à l'hypoaldostéronisme.
- La NFS-plaquettes montre :
  - une anémie modérée, normocytaire ;
  - une hyperéosinophilie ;
  - une leuconeutropénie.

B. Diagnostic positif

1. Affirmer le déficit en glucocorticoïdes

Le diagnostic du déficit en cortisol repose sur :

- le dosage du cortisol sanguin à 8 h :
  - une cortisolémie < 3 µg/dl (30 ng/ml soit 84 nmol/l) affirme le déficit (le test au Synacthène immédiat® est inutile dans ce cas) ;
  - une cortisolémie > 20 µg/dl (200 ng/ml soit 560 nmol/l) exclut un déficit ;
- ou le test au Synacthène immédiat® :
  - qui repose sur :
    - le dosage du cortisol et de l'ACTH sanguin de base, à 8 h ;
    - puis le dosage du cortisol une heure après l'injection d'une ampoule de 250 µg de Synacthène® (ACTH 1-24 de synthèse, constituée par les 24 premiers acides aminés de l'ACTH) ;
  - le test est pathologique si le cortisol reste inférieur à 20 µg/dl (200 ng/ml soit 560 nmol/l).

O

Toutefois, il ne faut pas attendre les résultats des dosages hormonaux pour débuter la substitution hormonale lorsqu'on suspecte une insuffisance surrénale.

2. Affirmer l'origine primitive

La confirmation de l'origine primitive de l'insuffisance surrénale repose sur le dosage d'ACTH, qui est toujours élevé dans ce cas.

Remarque : Un taux d'ACTH élevé dans un contexte clinique évocateur d'insuffisance surrénale primaire signe le déficit en cortisol.

La démonstration d'un déficit minéralocorticoïde associé est également un témoin de l'origine primitive de l'insuffisance surrénale. Le diagnostic de déficit minéralocorticoïde repose sur :

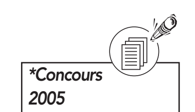
- le dosage d'aldostérone :
  - basse en position couchée ;
  - non stimulable à l'orthostatisme ;
- et le dosage de la rénine (ou la mesure de l'activité rénine plasmatique) : élevée en position couchée.

C. Diagnostic étiologique

1. Insuffisance surrénale auto-immune

- Il s'agit de l'étiologie la plus fréquente.
- Terrain :
  – elle est plus fréquente chez la femme ;
  – les antécédents familiaux de maladie auto-immune sont classiques.
- Elle peut survenir de façon :
  – isolée ;
  – ou associée à d'autres pathologies auto-immunes, parfois dans le cadre de polyendocrinopathies auto-immunes :
    • de type 2 : diabète de type 1 ITEM 233, maladie de Basedow ITEM 246, maladie de Biermer ;
    • de type 1 : candidose chronique, hypoparathyroïdie primaire, hypogonadisme primaire ITEM 296.
- Le diagnostic étiologique repose sur :
  – le scanner surrénalien, montrant deux surrénales atrophiques ;
  – le dosage des anticorps antisurrénaliens (anticorps anti-21-hydroxylase) : positifs dans 80 % à 90 % des cas lors du diagnostic.

2. Causes infectieuses



a) Tuberculose surrénalienne

- Elle accompagne souvent une tuberculose urogénitale.
- Elle survient des années après la primo-infection.
- Terrain :
  – elle touche des sujets immunodéprimés ou originaires de pays en voie de développement ;
  – un antécédent personnel de tuberculose est parfois retrouvé à l'interrogatoire.
- Le diagnostic étiologique repose sur :
  – le scanner surrénalien montrant :
    • une augmentation de taille des surrénales à la phase initiale puis une atrophie surrénalienne ;
    • parfois, un aspect nodulaire des surrénales (correspondant à des tuberculomes, où siège le bacille de Koch) ;
    • avec ou sans calcifications ;
  – la mise en évidence du bacille de Koch dans les bronches, les urines.

b) Autres infections

- VIH/sida.
- Histoplasmose.

3. Métastases bilatérales des surrénales

- Les cancers le plus souvent en cause sont :
  – le poumon (+++) ITEM 157 ;
  – le sein ;
  – les lymphomes.

- Le diagnostic étiologique repose sur le scanner surrénalien, montrant une augmentation de taille des surrénales ou deux lésions nodulaires bilatérales intrasurrénaliennes.

4. Nécrose ou hémorragie bilatérale des surrénales

- Terrain :
  - prise d'un traitement anticoagulant ;
  - antécédent personnel de syndrome des antiphospholipides ;
  - méningite à méningocoque évolutive (exceptionnelle).
- L'insuffisance surrénale se révèle ici sur un mode aigu sans mélanodermie lors du diagnostic.

5. Origine iatrogène

- La surrénalectomie bilatérale.
- Les médicaments :
  - mitotane (Op'DDD) ;
  - métopirone ;
  - Kétoconazole® à fortes doses.

6. Causes génétiques

a) Bloc en 21-hydroxylase

- Il s'agit d'une pathologie :
  - autosomique récessive ;
  - liée à une mutation du gène *CYP21*, situé sur le chromosome 6, codant une enzyme de la stéroïdogenèse : la 21-hydroxylase (*fig. 255-5*).
- Il existe une corrélation génotype-phénotype : certains types de mutations sont associés aux formes sévères de la maladie ; c'est l'allèle qui porte la mutation la moins sévère qui est responsable du phénotype.
- Cette pathologie est responsable :
  - d'un déficit en cortisol ;
  - d'un déficit en minéralocorticoïdes ;
  - d'un excès d'androgènes surrénaliens.
- Il existe des formes classiques :
  - à révélation néonatale, avec :
    - insuffisance surrénale aiguë ;
    - virilisation des fœtus de sexe féminin ;
  - à révélation dans la petite enfance avec :
    - pseudopuberté précoce ;
    - possibilité d'insuffisance surrénale aiguë en cas de stress.
- Il existe des formes non classiques à révélation tardive (lorsque l'enzyme 21-hydroxylase a gardé une partie de son activité) ITEM 296 :
  - chez les femmes adultes ;
  - avec hirsutisme et/ou trouble des règles.
- Le diagnostic repose sur :
  - le dosage de la 17-hydroxyprogestérone de base et après test au Synacthène®. En cas de bloc, la 17-hydroxyprogestérone est élevée de base (en phase folliculaire : > 5 ng/ml) et après injection de Synacthène® (> 10 ng/ml) ;

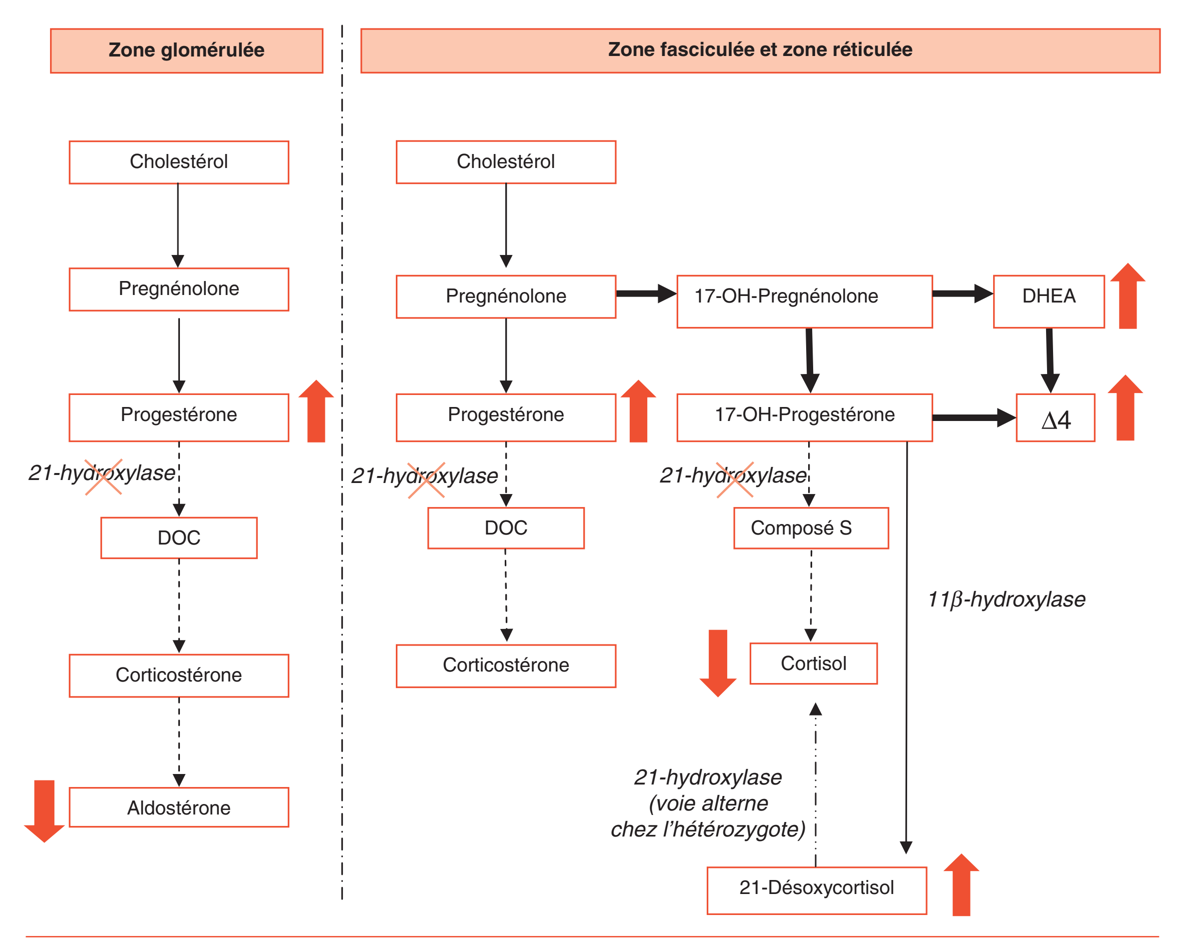


Fig. 255-5. Conséquences du déficit en 21 hydroxylase sur la synthèse des stéroïdes surrénaliens.
DOC, désoxycorticostérone ; Δ4, Δ4-androstènedione ; composé S, 11-désoxycortisol ; 17-OH-prégnenolone, 17-hydroxyprégnenolone ; 17-OH-progestérone, 17-hydroxyprogestérone.

– la recherche des mutations du gène *CYP21* par biologie moléculaire chez le cas index.

- Cette pathologie est accessible à un conseil génétique pour :
  - – les homozygotes malades ;
  - – les hétérozygotes sains, dépistés par :
    - dosage du 21-désoxycortisol de base et après test au Synacthène® (augmenté dans ce cas) ;
    - puis identification de la mutation du gène *CYP21* par biologie moléculaire.
- Un traitement permettant d'éviter la virilisation des fœtus féminins et les complications de l'insuffisance surrénale peut être mis en route précocement lors de la grossesse.

Remarque : Le bloc en 21-hydroxylase fait l'objet d'un dépistage de masse à la naissance grâce au dosage de 17-hydroxyprogestérone, réalisé systématiquement au troisième jour de vie à partir d'une gouttelette de sang déposée sur un papier buvard.

b) Autres causes génétiques

Elles sont du domaine de la spécialité : adrénoleucodystrophie (liée à l'X), mutation de *DAX1*, mutation du récepteur de l'ACTH.

III. INSUFFISANCE CORTICOTROPE

A. Circonstances diagnostiques

1. Clinique

- Ce sont les mêmes signes que ceux de l'insuffisance surrénale primaire en dehors de :
  - la pâleur au lieu de la mélanodermie ;
  - l'absence de goût pour le sel.
- La tendance à l'hypotension orthostatique est présente (en raison du rôle du cortisol sur la vasomotricité).

2. Biologie

- Le ionogramme sanguin montre :
  - une hyponatrémie : liée au déficit en cortisol responsable d'une hyponatrémie de dilution par sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) ;
  - l'absence d'hyperkaliémie : en raison de l'absence de déficit en aldostérone ;
  - une glycémie :
    - à jeun, basse ;
    - hypoglycémie possible lors des décompensations aiguës.
- La NFS-plaquettes montre :
  - une anémie modérée, normocytaire ;
  - une hyperéosinophilie ;
  - une leuconeutropénie.

B. Diagnostic positif

1. Affirmer le déficit en glucocorticoïdes

- Le diagnostic de déficit en cortisol repose sur :
  - le dosage du cortisol sanguin à 8 h :
    - une cortisolémie < 3 µg/dl (30 ng/ml) affirme le déficit (le test au Synacthène® immédiat est inutile dans ce cas) ;
    - une cortisolémie > 20 µg/dl (200 ng/ml soit 560 nmol/l) exclut un déficit ;
  - le test au Synacthène® immédiat :
    - pathologique si le cortisol reste inférieur à 20 µg/dl (200 ng/ml soit 560 nmol/l) après Synacthène® ;
    - il existe un risque de faux positif en cas de déficit récent ou partiel ITEM 220.
- En cas de déficit corticotrope partiel ou récent :
  - les surrénales ne sont pas encore ou pas complètement atrophiées ;
  - l'injection d'une forte dose d'ACTH (comme dans le test au Synacthène immédiat®) permet de stimuler la production surrénalienne de cortisol.
- En cas de déficit corticotrope partiel ou récent, les tests de référence permettant le diagnostic sont :
  - le test à la métopirone (*fig. 255-6*) :
    - la métopirone bloque la 11-β-hydroxylase, enzyme responsable de la transformation du composé S en cortisol. Elle entraîne donc une chute du taux de cortisol sanguin et, par rétrocontrôle, une augmentation de

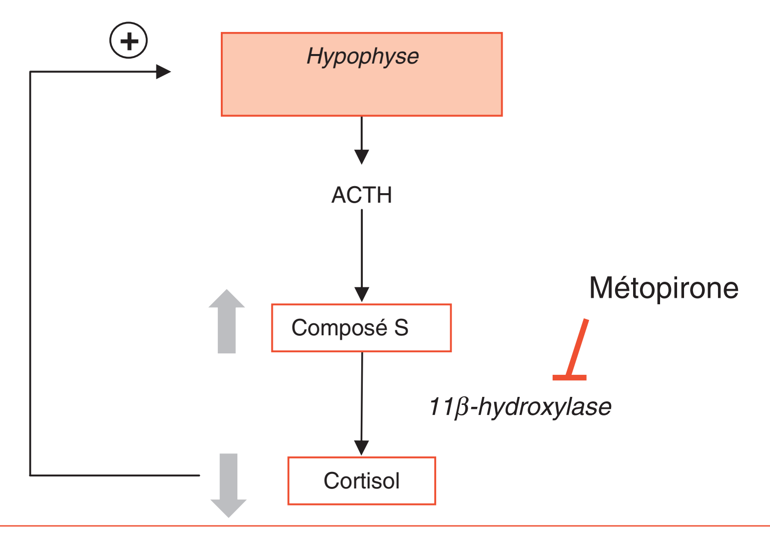


Fig. 255-6. Principe du test à la métopirone utilisé pour le diagnostic d'insuffisance corticotrope partielle et/ou récente.
La métopirone bloque l'enzyme (11-β-hydroxylase) qui permet la transformation du composé S en cortisol dans le cortex surrénalien. Elle entraîne donc :
– une chute du cortisol ;
– par rétrocontrôle positif, une augmentation de l'ACTH ;
– une accumulation de composé S (en amont de la 11-β-hydroxylase).
En cas d'insuffisance corticotrope l'ACTH n'augmente pas et le composé S ne s'accumule pas.

l'ACTH et une accumulation de composé S (en amont du bloc enzymatique) physiologiquement ;
- le test repose sur le dosage du cortisol, de l'ACTH et du composé S de base et après la prise de métopirone ;
- le composé S ne s'élève pas en cas d'insuffisance corticotrope ;

– l'hypoglycémie insulinique :
  - qui repose sur la provocation d'une hypoglycémie par injection d'insuline avec dosage simultané de la cortisolémie ;
  - le test est pathologique en l'absence d'élévation suffisante du cortisol (< 20 µg/dl ou 200 ng/ml, soit 560 nmol/l) malgré l'induction d'un stress à type d'hypoglycémie (glycémie < 0,4 g/l) ;
  - les contre-indications à respecter sont l'insuffisance coronarienne et l'épilepsie ;

– le test à la CRH :
  - qui repose sur le dosage du cortisol et de l'ACTH à intervalles réguliers dans l'heure ou les deux heures suivant l'injection de CRH ;
  - le test est pathologique si le cortisol reste inférieur à 20 µg/dl (200 ng/ml soit 560 nmol/l) ;
  - ce test est moins réalisé en raison du coût élevé du CRH.

En pratique : Si le cortisol de base à 8 h est compris entre 3 et 20 µg/dl et reste inférieur à 20 µg/dl une heure après injection de Synacthène® (par exemple si le cortisol passe de 7 à 15 µg/dl), il faut compléter les explorations par un test à la métopirone ou une hypoglycémie insulinique ou un test au CRH.

2. Affirmer l'origine secondaire

L'affirmation de l'origine secondaire du déficit cortisolique repose sur le dosage de l'ACTH, qui est normal (donc inapproprié à une cortisolémie basse) ou bas.

C. Diagnostic étiologique

1. Corticothérapie

- Il s'agit de l'étiologie la plus fréquente d'insuffisance corticotrope.
- Terrain à risque : prise d'au moins 20 mg d'équivalent prednisone pendant au moins 3 semaines.
- L'interrogatoire doit rechercher les antécédents de prise de corticoïdes par voie orale, inhalée, percutanée, intra-articulaire et intramusculaire.
- Il faut réaliser une IRM hypothalamo-hypophysaire à la recherche d'une tumeur de la région si :
  - le déficit corticotrope ne s'explique pas facilement par l'arrêt récent d'une corticothérapie ;
  - ou s'il est associé à d'autres déficits antéhypophysaires.

2. Tumeurs hypothalamo-hypophysaire

- Adénome hypophysaire ITEM 220.
- Craniopharyngiome.
- Méningiome.
- Gliome hypothalamique.
- Métastases hypothalamo-hypophysaires.

3. Lésions non tumorales de la région hypothalamo-hypophysaire

- Nécrose hypophysaire du *post-partum* :
  - femme en fin de grossesse ou dans le *post-partum* ;
  - accident hémorragique avec collapsus lors de la délivrance ;
  - absence de montée laiteuse et de retour de couches par insuffisance lactotrope et gonadotrope ;
  - présence éventuelle d'autres insuffisances hypophysaires.
- Hypophysite auto-immune :
  - femme en fin de grossesse ou dans *le post-partum* ;
  - absence d'accident hémorragique avec collapsus lors de la délivrance ;
  - absence de montée laiteuse et de retour de couches par insuffisance lactotrope et gonadotrope ;
  - présence éventuelle d'autres insuffisances hypophysaires.
- Hémochromatose génétique ITEM 242.
- Maladies de système : sarcoïdose, histiocytose, tuberculose.
- La section de tige pituitaire.

4. Origine iatrogène

- Radiothérapie hypophysaire.
- Chirurgie hypophysaire.
- Correction médicale d'un syndrome de Cushing.

IV. TRAITEMENT DE L'INSUFFISANCE SURRÉNALE CHRONIQUE

A. Substitution hormonale

Le traitement hormonal doit être mis en route sans attendre les résultats des dosages hormonaux.

1. Glucocorticoïdes

- La substitution glucocorticoïde repose sur l'hydrocortisone :
  - à la dose de 15 voire 20 mg par jour ;
  - répartie en 2 ou 3 prises :
    - 10 mg matin et 5 ou 10 mg à midi ;
    - ou 10 mg matin, 5 mg midi et 5 mg à 16 h.

Remarque : Le dosage du cortisol est interprétable si le prélèvement est fait avant la prise d'hydrocortisone du matin.

2. Minéralocorticoïdes

- La substitution minéralocorticoïde repose sur la fludrocortisone (9α-fludrocortisone) :
  - à la dose de 50 à 100 µg par jour ;
  - en une prise le matin ;
  - uniquement disponible à la pharmacie des hôpitaux.
- Elle est inutile en cas d'insuffisance corticotrope.

B. Éducation



L'éducation du patient est un aspect majeur de la prise en charge.

- Le traitement est à vie.

- Ne jamais interrompre le traitement.

- Doubler (voire tripler les doses) en cas de stress (fièvre, extraction dentaire, IRM, canicule).
- Avoir toujours avec soi des préparations injectables d'hydrocortisone à faire en intramusculaire en cas d'impossibilité de prendre son traitement *per os* (vomissements incoercibles).

- En pratique, faire une ordonnance d'ampoule de 100 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone pour injection intramusculaire.

- Port d'une carte d'insuffisance surrénale mentionnant :
  - le diagnostic ;
  - le traitement ;
  - l'endocrinologue référent et ses coordonnées.

■ Connaître les signes annonciateurs d'une décompensation aiguë et la conduite à tenir (prise de fortes doses d'hydrocortisone, consultation en urgence en l'absence d'amélioration rapide).
■ Contre-indication des régimes sans sel (le patient reçoit une posologie substitutive d'hydrocortisone et non de fortes doses de *Cortancyl*, rendant inutile et dangereux ce type de régime).
■ Pas d'automédication par laxatifs et/ou diurétiques.
■ Prévenir tout médecin consulté de sa pathologie.

Remarque : L'insuffisance surrénale chronique fait partie des ALD-30 prises en charge à 100 %.

C. Surveillance

La surveillance est essentiellement clinique.

1. Surveillance de la substitution glucocorticoïde

Pour l'adaptation des doses, il faut s'assurer de :

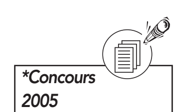
■ l'absence de signes de surdosage :
  – cliniques (+++) : pas de signes de syndrome de Cushing ITEM 220 ;
  – biologiques : pas d'hypokaliémie ;
■ l'absence de signes de sous-dosage :
  – cliniques (+++) : pas de signes d'insuffisance surrénale (la mélanodermie ne disparaît pas en cas d'origine primitive).

L'ACTH reste en général élevée malgré la substitution glucocorticoïde.

2. Surveillance de la substitution minéralocorticoïde

Pour l'adaptation des doses, il faut s'assurer de :

■ l'absence de signes de surdosage :
  – cliniques (+++) : hypertension ;
  – biologiques : hypokaliémie, hypernatrémie ;
■ l'absence de signes de sous-dosage :
  – cliniques (+++) : hypotension ± orthostatique ;
  – biologiques : hyperkaliémie, hyponatrémie.



D. Traitement étiologique

■ Si possible.
■ Traitement d'une tuberculose :
  – quadrithérapie pendant 2 mois : isoniazide (5 mg/kg), rifampicine (10 mg/kg), pyrazinamide (25 mg/kg), éthambutol (20 mg/kg) ;
  – puis bithérapie pendant 4 mois supplémentaires : isoniazide (5 mg/kg), rifampicine (10 mg/kg).
■ Il ne faut pas oublier de doubler la dose d'hydrocortisone pendant toute la durée du traitement par rifampicine (en raison de son caractère inducteur enzymatique).

O



V. INSUFFISANCE SURRÉNALE AIGUË

Il existe un risque essentiellement en cas d'insuffisance surrénale primaire.

A. Circonstances diagnostiques

1. Clinique

- Les facteurs favorisants à rechercher sont :
  - un stress, une infection, une chirurgie, toutes les circonstances favorisant la déshydratation extracellulaire (marche en climat chaud et humide) ;
  - une erreur thérapeutique : arrêt du traitement, mauvaise adaptation des doses, prises diurétiques ;
  - une cause aiguë d'insuffisance surrénale primaire (nécrose ou hémorragie bilatérale des surrénales).
- Le tableau clinique associe :
  - des signes généraux :
    - fièvre (en dehors de toute infection parfois) ;
    - douleurs diffuses, en particulier musculaires ;
  - des signes digestifs :
    - douleurs abdominales ITEM 195 ;
    - nausées, vomissements ITEM 345 ;
  - des signes de déshydratation extracellulaire :
    - pli cutané ;
    - hypotension, au maximum choc hypovolémique ;
  - des signes neurologiques :
    - confusion ITEM 199 ;
    - voire coma ITEM 230.

2. Examens complémentaires

- Les examens biologiques à réaliser systématiquement sont :
  - un ionogramme sanguin, à la recherche :
    - d'une hyperkaliémie ;
    - d'une hyponatrémie ;
    - d'une élévation de l'urée et de la créatinine par insuffisance rénale fonctionnelle ;
  - une glycémie veineuse, à la recherche d'une hypoglycémie ;
  - un ionogramme urinaire, à la recherche :
    - d'une natriurèse augmentée (inadaptée à la déshydratation extracellulaire), sauf en cas d'état de choc ;
    - d'une kaliurèse basse (inadaptée à l'hyperkaliémie) ;
  - une NFS-plaquettes, à la recherche :
    - d'une anémie modérée, normocytaire ;
    - d'une hyperéosinophilie.
- Un ECG sera réalisé systématiquement en cas d'hyperkaliémie. **O**
- En cas de fièvre, il faut également réaliser :
  - un dosage de la CRP, à la recherche d'un syndrome inflammatoire biologique ;
  - la recherche d'un foyer infectieux : bandelette urinaire ± ECBU, radiographie de thorax.

- En cas de douleur abdominale, il faut également doser la lipase, les ASAT, les ALAT, les gamma-GT et la phosphatase alcaline, pour le diagnostic différentiel.
- Pour confirmer le diagnostic, il faut réaliser :
  - un dosage du cortisol :
    - en urgence ;
    - sans attendre les résultats pour débuter le traitement ;
    - un taux non élevé, inadapté à une situation de stress majeur, affirme le diagnostic ;
  - un dosage de l'ACTH :
    - en urgence ;
    - sans attendre les résultats pour débuter le traitement ;
    - le taux est élevé en cas d'insuffisance surrénale primaire ;
    - le taux est normal ou bas en cas d'insuffisance corticotrope.

B. Étiologie

- Toutes les causes d'insuffisance surrénale chronique peuvent être responsables d'insuffisance surrénale aiguë :
  - elle est parfois révélatrice du diagnostic ;
  - elle est souvent la conséquence d'une erreur thérapeutique (arrêt du traitement, mauvaise adaptation des doses, diurétiques).
- Nécrose ou hémorragie bilatérale des surrénales :
  - terrain :
    - traitement anticoagulant ;
    - syndrome des antiphospholipides ;
    - méningite à méningocoque ;
  - c'est un mode de révélation aigu d'une insuffisance surrénale primaire (absence de mélanodermie lors du diagnostic).

C. Prise en charge

- Il s'agit d'une urgence thérapeutique.
- O Le traitement doit être débuté sans attendre les résultats des prélèvements hormonaux.
- Hospitalisation en réanimation.
- Surveillance sous scope.
- Correction de la déshydratation :
  - pose d'une ou deux voies veineuses périphériques de bon calibre ;
  - G5 % + 9 g NaCl par litre : 1 litre en une demi-heure ou une heure, puis 1 litre en deux heures, puis 1 litre en trois heures ;
  - puis 2 à 3 litres par 24 heures de sérum salé isotonique ;
  - O sans adjonction de KCl en cas d'hyperkaliémie.
- Traitement hormonal parentéral :
  - glucocorticoïdes :
    - administration d'un bolus intraveineux (100 à 200 mg IV) d'hémisuccinate d'hydrocortisone ;

        - puis de fortes doses (100 mg) IV toutes les 6 à 8 heures ;
    - minéralocorticoïdes :
        - cette substitution n'est pas systématique car les fortes doses d'hydrocortisone administrées possèdent un effet minéralocorticoïde important ;
        - ± acétate de désoxycorticostérone IM (5 à 10 mg/12 heures), prescrit par certains.
- Correction d'une éventuelle hypoglycémie :
    - sans attendre la pose de la voie veineuse ;
    - *per os* si le patient est conscient ;
    - 1 ampoule de G30 % en IV directe en cas de trouble de conscience.
- Recherche et traitement de la cause de la décompensation :
    - traitement antibiotique d'une infection bactérienne ;
    - arrêt d'un traitement par diurétique.
- Surveillance :
    - clinique toutes les 4 heures : pression artérielle, pouls, fréquence cardiaque, température, tolérance de l'hydratation, diurèse, poids, glycémie capillaire ;
    - ECG en cas d'hyperkaliémie ; 0
    - biologie : ionogramme sanguin (K^+, urée, créatinine) toutes les 4 à 6 heures initialement.
- Éducation du patient pour prévenir les récidives. 0
- Prise en charge psychiatrique en cas d'insuffisance surrénale aiguë par arrêt du traitement à visée suicidaire.
- Dans les jours suivants :
    - réduction de moitié des doses d'hydrocortisone et relais *per os* pour rejoindre une dose substitutive ;
    - introduction d'un traitement par fludrocortisone *per os* en cas d'insuffisance surrénale primaire.

> Pour prévenir une insuffisance surrénale aiguë, tout insuffisant surrénal en situation de stress (accident de la voie publique, syndrome coronarien aigu) doit recevoir une forte dose (100 mg) d'hydrocortisone *per os* ou d'hémisuccinate d'hydrocortisone IV.

VI. SEVRAGE D'UNE CORTICOTHÉRAPIE

La corticothérapie est responsable de l'apparition d'une insuffisance corticotrope dont l'importance est :

- variable d'un individu à l'autre ;
- fonction de la dose et de la puissance du corticoïde utilisé ;
- fonction de la durée du traitement ;
- fonction du mode d'administration.

La corticothérapie peut être responsable de l'apparition d'un syndrome de Cushing iatrogène ITEM 220, avec :

- des signes d'hypercatabolisme :
  - cutanés :
    - fragilité cutanée, retard de cicatrisation ;
    - ecchymoses au moindre choc ;
    - vergetures pourpres ;
    - érythrose faciale ;
  - musculaires : amyotrophie proximale et signe du tabouret ;
  - osseux (ostéoporose) ;
- une prise de poids de répartition facio-tronculaire ;
- des signes d'hyperandrogénie :
  - hirsutisme ;
  - hyperséborrhée, acné ;
- des complications :
  - HTA ;
  - diabète sucré secondaire ou aggravation d'un diabète préexistant ITEM 233 ;
  - troubles psychiatriques variables ;
  - aggravation d'un glaucome chronique à angle ouvert ;
  - cataracte sous-capsulaire postérieure ;
  - ostéonécrose de la tête fémorale ;
  - diminution des réponses immunitaires et sensibilité aux infections bactériennes, virales ou fongiques.

Tout patient ayant reçu une dose d'au moins 20 mg d'équivalent prednisone pendant au moins 3 semaines est à risque d'insuffisance corticotrope.

Le sevrage doit être :

- progressif ;
- guidé par l'évolution de la maladie initiale jusqu'aux doses substitutives (5 mg d'équivalent prednisone).

À partir des doses substitutives, il existe deux schémas d'arrêt de la corticothérapie.

1. Premier schéma de sevrage

Le premier schéma comporte les étapes suivantes :

- réaliser un test au Synacthène immédiat® à la recherche d'une insuffisance corticotrope ;
- en cas d'insuffisance corticotrope, il faut :
  - remplacer la corticothérapie par une dose minimale d'hydrocortisone (15 à 20 mg en une prise le matin, si possible) ;
  - éduquer le patient sur le risque d'insuffisance corticotrope aiguë et la conduite à tenir ; O
- au bout de 2 à 3 mois, réaliser un nouveau test au Synacthène® immédiat :
  - arrêt de la substitution si le cortisol 1 heure après Synacthène® est supérieur à 20 µg/dl (200 ng/ml soit 560 nmol/l) ;

– tant que la cortisolémie basale est inférieure à 10 µg/dl (100 ng/ml) :
  - maintenir une supplémentation minimale par hydrocortisone ;
  - donner la consigne de doubler ou tripler la dose en cas de stress (fièvre, fatigue inhabituelle) ; 0
  - répéter le test 1 à 2 mois plus tard ;

– si la cortisolémie basale est supérieure à 10 µg/dl (100 ng/ml), mais inférieure à 20 µg/dl (200 ng/ml soit 560 nmol/l) après Synacthène® :
  - arrêter la supplémentation par hydrocortisone ;
  - donner une ordonnance d'hydrocortisone à prendre en cas de stress (40 mg d'hydrocortisone en cas de fièvre, de fatigue inhabituelle) ; 0
  - prévenir les professionnels consultés en cas de nécessité d'une anesthésie générale ;
  - remettre une carte d'insuffisance corticotrope ;
  - répéter le test 1 à 2 mois plus tard.

2. Second schéma de sevrage

Le second schéma consiste à :

- diminuer très progressivement la corticothérapie (1 mg toutes les 1 à 2 semaines) ;
- éventuellement après réalisation d'un test au Synacthène immédiat® affirmant l'insuffisance corticotrope ;
- éduquer le patient au risque d'insuffisance corticotrope aiguë :
  – remettre une ordonnance de 40 mg d'hydrocortisone à prendre en cas de fièvre, de fatigue inhabituelle ; 0
  – prévenir les professionnels consultés en cas de nécessité d'une anesthésie générale ;
  – remettre une carte d'insuffisance corticotrope.

Remarque : C'est la sécrétion du cortisol en cas de stress qui récupère en dernier.

Tableau 255-I. Efficacité comparée des glucocorticoïdes de synthèse

DCI	Nom de spécialité	Effet glucocorticoïde	Effet minéralocorticoïde	Dose substitutive
Cortisol	*Hydrocortisone Roussel*	1	1	15 à 20 mg/j
Prednisone	*Cortancyl*	4	0,8	5 mg/j
Prednisolone	*Solupred*	4	0,8	5 mg/j
Méthylprednisolone	*Solumédrol*	5	0,8	4 mg/j
Dexaméthasone	*Dectancyl*	30	1	0,75 mg/j
Bétaméthasone	*Célestène*	30	1	0,75 mg/j

Fiche **Dernier tour**

Insuffisance surrénale

Insuffisance surrénale chronique

Circonstances diagnostiques

- Installation insidieuse le plus souvent.
- Clinique :
  - déficit en cortisol :
    - asthénie ;
    - anorexie ;
    - amaigrissement ;
    - douleurs articulaires et musculaires ;
    - déficit en aldostérone : hypotension ± orthostatique → *En cas d'insuffisance surrénale primaire seulement* ;
  - déficit en androgènes surrénaliens : dépilation ;
  - un signe spécifique : la mélanodermie → *En cas d'insuffisance surrénale primaire seulement.*
- Biologie :
  - tendance à l'hyponatrémie ;
  - tendance à l'hyperkaliémie → *En cas d'insuffisance surrénale primaire seulement* ;
  - glycémie à jeun basse.

Étiologie de l'insuffisance surrénale primaire

- Auto-immune (+++) :
  - étiologie la plus fréquente ;
  - antécédents personnels ou familiaux de maladie auto-immune ;
  - diagnostic :
    - TDM surrénalienne : atrophie des surrénales ;
    - anticorps antisurrénaliens positifs.
- Infection : tuberculose, VIH.
- Métastases bilatérales : cancer pulmonaire (+++).
- Cause génétique : bloc en 21-hydroxylase de forme classique :
  - liée à des mutations du gène *CYP21* ;
  - mode de transmission autosomique récessif ;
  - clinique :
    - révélation néonatale ou dans la petite enfance ;
    - signes cliniques en rapport avec le déficit cortisolique, minéralocorticoïde et l'excès d'androgènes surrénaliens ;
  - diagnostic :
    - 17-hydroxyprogestérone de base et après test au Synacthène® augmentée ;
    - recherche de la mutation du gène *CYP21*.
- Nécrose ou hémorragie bilatérale des surrénales : cause aiguë d'insuffisance surrénale primaire.

Étiologie de l'insuffisance corticotrope

- Corticothérapie prolongée à fortes doses : la plus fréquente.
- Tumeurs hypothalamo-hypophysaires : adénomes hypophysaires.

Traitement

- Substitution hormonale :
  - hydrocortisone : 15 à 20 mg par jour en deux ou trois prises ;
  - fludrocortisone, seulement en cas d'insuffisance surrénale primaire.
- Éducation. O
- Prise en charge à 100 %.
- Étiologique, si possible (penser à l'effet inducteur enzymatique de la rifampicine en cas de tuberculose surrénalienne). O

Fiche Dernier tour

■ Surveillance : clinique essentiellement, à la recherche de signes de surdosage ou de sous-dosage.

Insuffisance surrénale aiguë

■ Urgence thérapeutique. O
■ Dosage de cortisol et d'ACTH en urgence (sans attendre les résultats pour traiter) permettant de confirmer le diagnostic.
■ Hospitalisation en réanimation :
- correction de la déshydratation ;
- substitution hormonale : hémisuccinate d'hydrocortisone IV à fortes doses ;
- traitement d'un facteur déclenchant ;
- surveillance :
  - clinique ;
  - ECG en cas d'hyperkaliémie ; O
  - biologie : ionogramme sanguin toutes les 4 à 6 heures.

■ Éducation du patient à la sortie. O

Sevrage de corticothérapie

■ Patients à risque : tout patient ayant reçu une dose d'au moins 20 mg d'équivalent prednisone pendant au moins 3 semaines.
■ Sevrage progressif, guidé par l'évolution de la maladie initiale jusqu'aux doses substitutives (5 mg d'équivalent prednisone).
■ En cas d'insuffisance corticotrope :
- première possibilité :
  - arrêt de la corticothérapie ;
  - introduction d'une substitution minimale par 15 à 20 mg d'hydrocortisone en une prise le matin ;
  - répéter le test au Synacthène immédiat® 1 à 2 mois plus tard pour décider de la possibilité d'arrêt de l'hydrocortisone ;
  - éduquer le patient au risque d'insuffisance corticotrope aiguë ; O
- seconde possibilité :
  - diminution très progressive de la corticothérapie jusqu'à l'arrêt complet ;
  - éduquer le patient au risque d'insuffisance corticotrope aiguë. O

Tableau 255-II. Diagnostic positif de l'insuffisance surrénale primaire et de l'insuffisance corticotrope

Insuffisance surrénale primaire	Insuffisance corticotrope
Cortisol à 8 h < 3 µg/dl Ou : cortisol < 20 µg/dl après test au Synacthène immédiat® ACTH toujours élevée Aldostérone basse et rénine élevée	Test au Synacthène immédiat® parfois suffisant Tests de référence : – test à la métopirone – hypoglycémie insulinique (respect des contre-indications !) – test à la CRH (cher) ACTH normale ou basse

ITEM 319

Hypercalcémie (avec le traitement)

	Tour 1	Tour 2	Tour 3	Dernier tour
Date				

OBJECTIFS

- Devant une hypercalcémie, argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens complémentaires pertinents.
- Identifier les situations d'urgence et planifier leur prise en charge.

LIENS TRANSVERSAUX

Orientation diagnostique et clinique

ITEM 41 Troubles anxieux et troubles de l'adaptation.
ITEM 43 Troubles du sommeil de l'enfant et de l'adulte.
ITEM 56 Ostéoporose.
ITEM 188 Céphalée aiguë et chronique.
ITEM 195 Douleurs abdominales et lombaires aiguës chez l'enfant et chez l'adulte.
ITEM 253 Insuffisance rénale chronique.
ITEM 259 Lithiase urinaire.
ITEM 284 Troubles de la conduction intracardiaque.
ITEM 285 Trouble de l'humeur. Psychose maniacodépressive.
ITEM 300 Constipation chez l'enfant et l'adulte (avec le traitement).
ITEM 307 Douleur et épanchement articulaire. Arthrite d'évolution récente.
ITEM 345 Vomissements du nourrisson, de l'enfant et de l'adulte (avec le traitement).

Complications

ITEM 56 Ostéoporose.
ITEM 200 État de choc.
ITEM 230 Coma non traumatique.
ITEM 238 Fracture de l'extrémité inférieure du radius chez l'adulte.
ITEM 239 Fracture de l'extrémité supérieure du fémur chez l'adulte.
ITEM 253 Insuffisance rénale chronique.
ITEM 259 Lithiase urinaire.

Diagnostics étiologiques

ITEM 124 Sarcoïdose.
ITEM 130 Hypertension artérielle de l'adulte.
ITEM 148 Tumeurs du côlon et du rectum.

- **ITEM 150** Tumeurs de l'estomac.
- **ITEM 151** Tumeurs du foie, primitives et secondaires.
- **ITEM 152** Tumeurs de l'œsophage.
- **ITEM 156** Tumeurs de la prostate.
- **ITEM 157** Tumeurs du poumon, primitives et secondaires.
- **ITEM 158** Tumeurs du rein.
- **ITEM 159** Tumeurs du sein.
- **ITEM 164** Lymphomes malins.
- **ITEM 166** Myélome multiple des os.
- **ITEM 176** Prescription et surveillance des diurétiques.
- **ITEM 177** Prescription et surveillance des psychotropes.
- **ITEM 206** Hypoglycémie.
- **ITEM 220** Adénome hypophysaire.
- **ITEM 241** Goitre et nodule thyroïdien.
- **ITEM 246** Hyperthyroïdie.
- **ITEM 255** Insuffisance surrénale.
- **ITEM 290** Ulcère gastrique et duodénal. Gastrite.



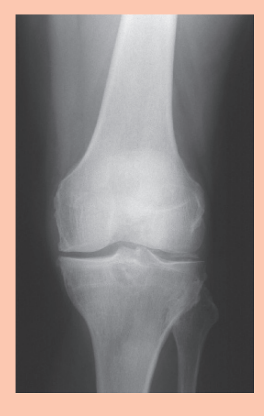
Sujets tombés aux ECN : 2008

- 2008 :

Un homme âgé de 42 ans consulte pour des douleurs articulaires au niveau du genou gauche depuis quelques jours. Comme sa sœur, il a présenté, il y a 2 ans, une crise de colique néphrétique non explorée. Le patient ne prend aucun traitement. À l'examen clinique, le pouls est régulier à 68/minute, la tension artérielle est de 130/75 mmHg. Le genou gauche est tuméfié, chaud. On note la présence d'un choc rotulien et un flessum de 10°. Il n'y a pas d'adénopathie inguinale droite ni gauche palpable. Il n'y a pas de déformation axiale des membres inférieurs. Les résultats des explorations biologiques demandées sont les suivants :

- hémogramme : hématies : 5,2 – 10^6/mm^3 ; leucocytes : 4 800/mm^3 ; plaquettes : 360 000/mm^3 ; Hb : 13,8 g/dl ;
- VS : 35 mm (première heure) ; CRP : 60 mg/l ;
- ionogramme sanguin : Na^+ : 138 mmol/l ; Cl^- : 118 mmol/l ; K^+ : 4,1 mmol/l ; protidémie : 78 g/l : albuminémie : 40 g/l ; calcémie : 118 mg/l (2,95 mmol/l) ; phosphorémie : 21,7 mg/l (0,70 mmol/l) ; créatininémie : 68 μmol/l.

Une radiographie des genoux est pratiquée.

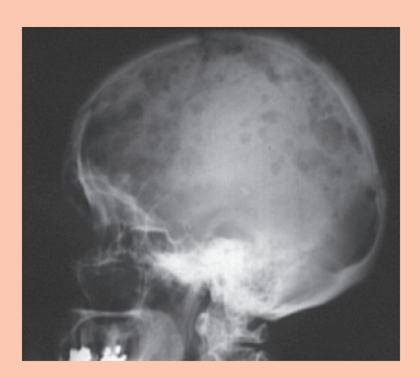


1) Interprétez la radiographie de genou.
2) Argumentez le diagnostic le plus probable pour les douleurs articulaires. [*Chondrocalcinose.*]
3) Interprétez le bilan phosphocalcique. Hypothèses diagnostiques ? Examen(s) biologique(s) à faire pour confirmer le diagnostic le plus probable ? [*PTH 1-84 intacte pour confirmer l'hyperparathyroïdie primaire.*]

Survenue d'un coma hypoglycémique.
1) Traitement en urgence ?
2) Diagnostic ? Examens à faire pour confirmer le diagnostic ?
3) Diagnostic à évoquer devant les deux affections précédentes ? Examen à faire pour le confirmer ? [*NEM1 à évoquer devant l'hyperparathyroïdie primaire et la suspicion d'insulinome*].

- 2008 :

Une patiente de 68 ans est amenée aux urgences par sa famille pour lombalgies aiguës évoluant depuis 48 heures et faisant suite à une chute de sa hauteur. À l'interrogatoire de sa famille, vous apprenez qu'elle est suivie depuis 10 ans pour une hypertension artérielle essentielle et qu'elle prend du ramipril (Triatec®) depuis plusieurs années. La fréquence cardiaque est à 125/minute, la tension artérielle est à 80/40 mmHg, la température à 38 °C. Le score de Glasgow est à 9, il n'existe pas de signes de localisation neurologique, il n'y a pas d'anomalie des réflexes pathologiques, la nuque est souple. L'auscultation cardiaque et pulmonaire ne vous apporte rien de particulier. L'abdomen est météorisé, sensible à la palpation, sans défense, avec un tympanisme, il n'existe pas de bruits hydroaériques. L'examen du rachis trouve une douleur exquise à la palpation des épineuses L2 et L3. La mobilisation rachidienne active est impossible et la mobilisation passive entraîne une douleur intense.
Les premiers examens biologiques effectués sont les suivants : Na^+ : 146 mmol/l; K^+ : 4,6 mmol/l; Cl^- : 90 mmol/l; Ca^{2+} : 4,40 mmol/l; bicarbonates : 13 mmol/l; urée : 34 mmol/l; créatinine : 230 µmol/l; phosphore : 1,4 mmol/l (normale : 0,8–3).
Radiographie de crâne de profil avec l'énoncé.



1) Diagnostics envisagés pour expliquer les manifestations cliniques et biologiques présentées par la patiente ? [*Hypercalcémie néoplasique humorale, par métastases osseuses, myélome.*]
2) Examens demandés ?
3) Interprétez la radiographie de crâne. [*Lacunes osseuses à l'emporte-pièce.*] Diagnostic ? Traitement symptomatique ? [*Traitement de l'hypercalcémie aiguë.*]
4) Traitement antalgique des lombalgies ?
5) Diagnostic à évoquer devant une dyspnée aiguë, avec tachycardie sinusale, effet shunt gazométrique, une fébricule et une radiographie de thorax normale. Examens à faire ? Discuter le rapport bénéfice/risque des examens proposés.
6) Traitement à instaurer avec la posologie.

CONSENSUS 

- Synthèse d'avis de la commission de la transparence : *Cadens*, *Calsyn*, *Cibacalcine*, *Miacalcic*, *Calcitonine Pharmy II*, *Calcitonine Sandoz*, (calcitonines humaines ou de saumon, injectables), HAS, juin 2009 http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-09/synthese_davis_calcitonines_2009-09-25_10-53-2_177.pdf
- Prise en charge de l'hyperparathyroïdie primaire asymptomatique, consensus d'experts de la SFE, novembre 2005. http://www.endocrino.net/download/sfe_consensus_hpa_nov2005.pdf

POUR COMPRENDRE…

- Le diagnostic d'hypercalcémie repose sur un dosage biologique qui doit :
  - être répété pour confirmer le diagnostic ;
  - être interprété en fonction de l'albuminémie.
- Définitions :
  - calcémie totale > 2,6 mmol/l (105 mg/l) ;
  - calcémie ionisée > 1,3 mmol/l (141 mg/l) (calcium non lié à l'albumine) ;
  - hypercalcémie aiguë : > 3,5 mmol/l → Urgence thérapeutique et prise en charge en réanimation.
- L'hypercalcémie est le plus souvent diagnostiquée fortuitement.
- Les principales complications liées à l'hypercalcémie chronique sont :
  - osseuses (ostéoporose) ;
  - rénales (lithiase rénale).
- L'hypercalcémie aiguë est une urgence thérapeutique et menace le pronostic vital.
- Le simple dosage de la PTH 1-84 intacte permet de distinguer deux grands cadres étiologiques :
  - les hypercalcémies avec une PTH 1–84 intacte élevée (> 65 ng/ml) ou normale (10–65 ng/ml), dont la principale cause est l'hyperparathyroïdie primaire ;
  - les hypercalcémies avec une PTH 1–84 intacte effondrée, qui oriente vers toutes les autres causes d'hypercalcémie.
- L'interprétation des dosages simultanés de calcémie, albuminémie, 25(OH)-vitamine D, PTH 1–84 intacte, phosphorémie et calciurie des 24 heures permet d'orienter le diagnostic étiologique.
- Deux causes dominent l'étiologie :
  - l'hyperparathyroïdie primaire ;
  - les pathologies néoplasiques (syndromes paranéoplasiques, néoplasies solides et hémopathies).
- Il ne faut pas oublier que l'hyperparathyroïdie primaire peut s'intégrer dans une néoplasie endocrinienne multiple de type 1 ou de type 2.
- Le traitement de l'hyperparathyroïdie primaire est avant tout chirurgical.

I. PHYSIOLOGIE ET PHYSIOPATHOLOGIE

A. Définition de l'hypercalcémie

- La calcémie mesurée représente la somme :
  - du calcium lié aux protéines, en particulier à l'albumine (environ 40 % du calcium total) ;
  - et du calcium libre (environ 60 % du calcium total), composé :
    - du calcium ionisé (environ 50 % du calcium total), dont la concentration est régulée finement ;
    - du calcium complexé (environ 10 % du calcium total) à différents anions (citrates, bicarbonates…).

- Le calcium ionisé :
  - est la fraction active ;
  - régule la sécrétion de la parathormone (PTH) par l'intermédiaire d'un récepteur transmembranaire (*calcium sensor*) présent au niveau des cellules parathyroïdiennes.
- La calcémie totale est comprise entre 2,2 et 2,6 mmol/l (85–105 mg/l).
- La calcémie ionisée est comprise entre 1,15 et 1,30 mmol/l.
- Dans deux circonstances principales, le calcium ionisé ne peut pas être estimé à 50 % de la valeur du calcium total :
  - une anomalie du pH sanguin : l'acidose augmente la proportion de calcium ionisé par rapport au calcium total et l'alcalose la diminue ;
  - une anomalie du taux de protides sanguins : l'hyperprotidémie augmente la calcémie totale sans augmenter la calcémie ionisée ; inversement en cas d'hypoprotidémie.
- Dans ces situations, il est possible :
  - de calculer la calcémie corrigée en fonction de l'albuminémie selon la formule suivante :

$$Ca^{2+} \text{ corrigée (mmol/l)} = Ca^{2+} \text{ mesurée (mmol/l)} + \frac{40\text{-albumine (g/l)}}{40}$$

  - de mesurer la calcémie ionisée, afin de s'affranchir du calcul de la calcémie corrigée (cependant son dosage nécessite des conditions de prélèvements rigoureuses pour être interprétable).

B. Rôle de la parathormone

- La parathormone (PTH) est synthétisée par les cellules parathyroïdiennes des glandes parathyroïdes, qui sont classiquement au nombre de quatre et mesurent quelques millimètres de hauteur.
- Il s'agit d'un peptide de 84 acides aminés dont de nombreux fragments protéolytiques circulent. Les dosages actuels permettent de doser la PTH 1-84 (intacte).
- La PTH joue plusieurs rôles :
  - augmentation de la résorption osseuse ;
  - augmentation de la réabsorption rénale de calcium ;
  - diminution de la réabsorption rénale de phosphore ;
  - augmentation de la synthèse de vitamine D, elle-même responsable :
    - d'une augmentation de l'absorption digestive de calcium ;
    - d'une augmentation de l'absorption digestive de phosphore.
- La sécrétion de PTH est finement régulée par le taux de calcémie ionisée (par l'intermédiaire du *calcium sensor*).

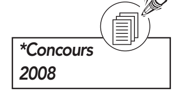
C. Physiopathologie des hypercalcémies

1. Hypercalcémie des hyperparathyroïdies primaires

L'hyperparathyroïdie primaire correspond à une sécrétion autonome de PTH par :

- un ou plusieurs adénomes ;
- une hyperplasie diffuse des parathyroïdes ;
- un cancer parathyroïdien (exceptionnellement).

2. Hypercalcémie des pathologies paranéoplasiques, des néoplasies solides et des hémopathies



- Dans la majorité des cas, l'hypercalcémie est liée à la synthèse par les cellules tumorales d'un peptide mimant presque tous les effets de la PTH : le PTHrp (pour PTH-*related peptide*). Dans ce cas, il s'agit d'un syndrome paranéoplasique, également dénommé hypercalcémie humorale*. Il est possible de doser la PTHrp dans le sang. Les tumeurs solides le plus fréquemment en cause sont :
  - les cancers du poumon ;
  - les cancers du sein ;
  - les cancers du rein ;
  - les cancers digestifs.
- L'hypercalcémie peut être liée à la présence de métastases osseuses ostéolytiques (cancer du sein, de la prostate, du poumon, de la thyroïde, du rein).
- Enfin, une hypercalcémie peut se rencontrer en cas de myélome (la baisse de l'élimination urinaire du calcium en raison de l'insuffisance rénale explique en partie l'hypercalcémie) et de lymphomes. La sécrétion par les cellules tumorales de facteurs stimulant l'activité ostéoclastique est incriminée dans ces hypercalcémies.

3. Hypercalcémie des granulomatoses

La pathologie classiquement en cause est la sarcoïdose. L'hypercalcémie est liée à une production excessive de 1,25$(OH)_2$-vitamine D (forme active de la vitamine D), par une action 1α-hydroxylase du tissu granulomateux.

4. Hypercalcémie iatrogène

a) Surdosage en vitamine D

Un surdosage en vitamine D est responsable d'une hypercalcémie, d'une hyperphosphorémie et d'une hypercalciurie, en raison :

- d'une augmentation de l'absorption digestive de calcium et de phosphore ;
- d'une diminution de la réabsorption rénale de calcium (liée à l'hypercalcémie et à l'effondrement de la PTH).

b) Diurétiques thiazidiques

Les diurétiques thiazidiques sont responsables, exceptionnellement, d'une hypercalcémie en raison d'une hypocalciurie. L'hypercalcémie est aggravée par l'hémoconcentration.

c) Lithium

Le lithium est responsable d'une hypercalcémie dans 10 % des cas en raison d'une augmentation de la réabsorption tubulaire du calcium. Par ailleurs, le lithium a une action directe sur la cellule parathyroïdienne qui est stimulée par des concentrations plus élevées de calcium circulant.
L'hypercalcémie régresse à l'arrêt du traitement.

d) Intoxication à la vitamine A

Exceptionnelle, elle est responsable d'une hypercalcémie en raison d'une action directe sur l'os.

5. Hypercalcémie des immobilisations

L'immobilisation entraîne une diminution de l'ostéosynthèse s'accompagnant d'une hypercalciurie, pouvant être responsable d'une hypercalcémie en cas d'insuffisance rénale associée.

6. Hypercalcémie des endocrinopathies (en dehors de l'hyperparathyroïdie primaire)

- L'hyperthyroïdie entraîne une ostéolyse pouvant être responsable d'une élévation des taux de calcium sanguin (sans hypercalcémie réelle le plus souvent).
- L'insuffisance surrénale aiguë peut s'accompagner d'une hypercalcémie modérée liée à la déshydratation et à l'insuffisance rénale fonctionnelle.

7. Hypercalcémie hypocalciurique familiale bénigne

Il s'agit d'une affection héréditaire de transmission autosomique dominante. Elle est responsable d'une inactivation partielle du *calcium sensor* de la cellule parathyroïdienne et de la cellule rénale, qui sont sensibles à des taux plus élevés de calcémie sanguine.

II. DIAGNOSTIC CLINIQUE

A. Forme asymptomatique

- Il s'agit de la situation la plus fréquente actuellement (80 % des hyperparathyroïdies primaires).
- La calcémie est en générale inférieure à 3 mmol/l.
- Le diagnostic clinique est impossible par définition.
- Les atteintes sont infracliniques :
  - découverte fortuite de lithiase rénale ITEM 259 ;
  - diminution de la densité minérale osseuse sans fracture ITEM 56.

B. Forme symptomatique d'hypercalcémie chronique

- Le plus souvent, la calcémie est supérieure à 3 mmol/l.
- Aucun signe n'est spécifique.
- Signes généraux :
  - asthénie ;
  - anorexie ;
  - amaigrissement.
- Signes neuropsychiques ITEMS 41, 43, 188, 285 :
  - troubles de la concentration, de la mémoire ;
  - anxiété, troubles du sommeil ;
  - syndrome dépressif ;
  - aggravation d'un trouble psychiatrique préexistant ;
  - céphalées.
- Signes digestifs :
  - nausées, vomissements ITEM 345 ;
  - douleurs abdominales ITEM 195 ;
  - constipation ITEM 300 ;

– symptomatologie ulcéreuse (dans le cadre d'une NEM1 avec gastrinome) ;
– pancréatite chronique calcifiante (exceptionnelle).

■ Signes cardiovasculaires :
– hyperexcitabilité ventriculaire :
• tachycardie ;
• extrasystoles ventriculaires ;
– troubles de conduction ITEM 284 :
• raccourcissement du QT ;
• ondes T plates ;
– hypertension artérielle.

■ Signes rénaux :
– syndrome polyuro-polydipsique (l'hypercalcémie entraîne une tubulopathie fonctionnelle avec l'insensibilité à l'ADH) ;
– lithiase rénale (+++) ITEM 259 :
• d'oxalate de calcium ;
• de phosphate de calcium ;
– néphrocalcinose (dépôts calciques diffus dans le parenchyme rénal), rare ;
– insuffisance rénale chronique par néphropathie interstitielle ITEM 253.



■ Signes osseux :
– ostéoporose (+++) ITEM 56 ;
– chondrocalcinose*, lié aux dépôts calciques intra-articulaires (++) (*fig. 319-1*) ITEM 307 ;
– ostéite fibrokystique, exceptionnelle actuellement :
• reflet du déséquilibre du remodelage osseux au profit de la résorption ostéoclastique ;
• douleurs ;



Fig. 319-1. Chondrocalcinose articulaire (aspect radiographique) caractérisée par une incrustation des ménisques.
In : Précis de rhumatologie, COFER, Masson, 2002 : p. 238.

- déminéralisation diffuse ;
- fractures spontanées ITEMS 238, 239.

C. Crise d'hypercalcémie aiguë

L'hypercalcémie aiguë se définit par une calcémie supérieure à 3,5 mmol/l.

Le tableau clinique associe :

> La crise d'hypercalcémie aiguë met en jeu le pronostic vital.

- des signes neuropsychiques :
  - troubles du comportement ;
  - asthénie extrême avec prostration ;
  - troubles de la vigilance pouvant aller jusqu'au coma ITEM 230 ;
- des signes digestifs :
  - nausées et vomissements ITEM 345 ;
  - douleurs abdominales (risque de pancréatite aiguë) ITEM 195 ;
- une déshydratation extracellulaire (liée au syndrome polyuro-polydipsique et aux vomissements) :
  - pli cutané ;
  - tachycardie ;
  - hypotension avec, au maximum, état de choc hypovolémique ITEM 200.

Les examens complémentaires à réaliser en urgence sont :

- un ECG : 0
  - hyperexcitabilité ventriculaire :
    - tachycardie ;
    - risque de troubles du rythme ventriculaire (tachycardie et fibrillation ventriculaire) ;
  - troubles de conduction ITEM 284 :
    - raccourcissement du QT ;
    - ondes T plates ;
    - BAV ;
- un dosage de la calcémie (avec dosage de l'albuminémie) ;
- un ionogramme sanguin (avec dosage de la protidémie), urée et créatinine sanguine, pour évaluer l'importance de la déshydratation extracellulaire :
  - recherche d'une insuffisance rénale fonctionnelle ;
  - évaluation de l'hyperprotidémie ;
- NFS-plaquettes : évaluation de l'élévation de l'hématocrite (liée à la déshydratation).

III. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

Le diagnostic d'hypercalcémie repose sur le dosage répété de la calcémie, à interpréter en fonction de l'albuminémie.

Dans les situations où le calcium ionisé ne peut pas être estimé à 50 % de la valeur du calcium total (anomalie du taux de protides ou du pH sanguins), il est possible de doser la calcémie ionisée (nécessité de conditions de dosage rigoureux).
Il faut doser simultanément la 25(OH)-vitamine D, afin de ne pas méconnaître une carence en vitamine D qui masquerait une hypercalcémie.

IV. DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE

Explorations biologiques

Une fois l'hypercalcémie affirmée, il faut doser simultanément à la calcémie et à la 25(OH)-vitamine D :

- la PTH 1-84 intacte (normale : 10–65 ng/ml) ;
- la phosphorémie (normale : 0,8–1,45 mmol/l, soit 25–45 mg/l) ;
- la calciurie des 24 heures (normale : 2,5–7,8 mmol/24 heures soit 100–300 mg/24 heures) ;
- la phosphaturie des 24 heures (normale : < 25 mmol/24 heures).

L'analyse du résultat de ces paramètres biologiques permet d'orienter aisément le diagnostic.
On peut distinguer deux grands cadres :

- les hypercalcémies avec une PTH 1-84 intacte élevée (ou normale), dont la principale cause est l'hyperparathyroïdie primaire ;
- les hypercalcémies avec une PTH 1-84 intacte effondrée, qui oriente vers toutes les autres causes d'hypercalcémies.

A. Hyperparathyroïdie primaire

L'hyperparathyroïdie primaire est la cause la plus fréquente d'hypercalcémie.

a) Clinique

- Terrain :
  - 2 à 3 femmes pour 1 homme ;
  - après 60 ans (pour l'hyperprarathyroïdie primaire sporadique) ;
  - radiothérapie cervicale dans l'enfance.
- Dans 80 % des cas, il s'agit de forme asymptomatique dont le diagnostic est fait lors d'un dosage systématique de la calcémie.

b) Diagnostic biologique

Le diagnostic positif repose sur :

- une hypercalcémie > 2,6 mmol/l (à interpréter en fonction de l'albuminémie) ;
- une phosphorémie basse ou normale :
  - par diminution de la réabsorption tubulaire du phosphore liée à l'hyperparathyroïdie ;
  - fonction des apports nutritionnels en phosphore ;
- une calciurie des 24 heures augmentée ou normale (en fonction des apports nutritionnels) :
  - du fait de l'augmentation du calcium complexé ultrafiltrable (qui n'est pas réabsorbé par le tubule rénal), malgré l'augmentation de la réabsorption tubulaire du calcium ionisé par l'action sur le tubule rénal de la PTH ;

– ce paramètre est utile pour faire le diagnostic différentiel avec l'hypercalcémie hypocalciurique bénigne familiale;

■ PTH 1-84 intacte :
– élevée (90 % des cas);
– normale (donc inappropriée à l'hypercalcémie).

c) Diagnostic différentiel

■ Hypercalcémie hypocalciurique bénigne familiale :
– affection héréditaire, de transmission autosomique dominante;
– responsable d'une inactivation partielle du *calcium sensor* de la cellule parathyroïdienne et de la cellule rénale, qui sont sensibles à des taux plus élevés de calcémie sanguine;
– tableau biologique :
• hypercalcémie modérée (chez tous les membres de la famille atteinte);
• calciurie des 24 heures basse (+++);
• PTH 1-84 normale ou peu élevée.

■ Prise de lithium ITEMS 177, 285 :
– hypercalcémie chez 10 % des patients traités, régressant à l'arrêt;
– par augmentation de la réabsorption tubulaire du calcium;
– tableau biologique :
• hypercalcémie;
• PTH 1-84 modérément élevée ou normale.

■ Carence en vitamine D responsable d'une hyperparathyroïdie secondaire avec :
– PTH 1-84 élevée;
– calcémie basse ou normale basse.

d) Bilan du retentissement

■ Retentissement rénal :
– calciurie des 24 heures : reflète le risque d'apparition de lithiase rénale;
– créatininémie et calcul de la clairance de la créatinine : recherche une insuffisance rénale ITEM 253;
– radiographie de l'abdomen sans préparation et échographie rénale : recherche des lithiases rénales ITEM 259.

■ Retentissement osseux :
– densitométrie osseuse : recherche d'une ostéoporose ITEM 56;
– radiographies osseuses centrées sur les éventuelles régions douloureuses :
• recherche de fractures ITEMS 238, 239;
• recherche de lisérés calciques intra-articulaires évocateurs de chondrocalcinose ITEM 307.

■ ECG en cas d'hypercalcémie > 3 mmol/l, à la recherche :
– d'une hyperexcitabilité ventriculaire :
• tachycardie;
• extrasystoles ventriculaires;
– de troubles de conduction ITEM 284 :
• raccourcissement du QT;
• ondes T plates.

e) Diagnostic topographique

Les examens d'imagerie utilisés n'ont pour objectif que de localiser un adénome parathyroïdien unique, dans le but d'orienter le geste opératoire et de permettre un abord localisé.

Une imagerie négative ne remet pas en cause le diagnostic d'hyperparathyroïdie primaire.

Une imagerie positive ne fait pas le diagnostic d'hyperparathyroïdie primaire, qui repose sur la biologie.

En l'absence d'indication opératoire, l'imagerie n'a pas d'intérêt.

Lorsque l'exploration des quatre glandes parathyroïdiennes s'impose (forte suspicion de NEM1, par exemple), l'imagerie préopératoire n'a pas d'intérêt. En effet, aucun examen d'imagerie ne permet de visualiser avec certitude les quatre glandes parathyroïdiennes et de faire, formellement, la distinction entre glande normale et pathologique.

- Les deux imageries préopératoires réalisées en première intention sont :
  - l'échographie cervicale, qui :
    - cherche à visualiser les quatre glandes parathyroïdes (en arrière ou au pôle inférieur des lobes thyroïdiens) ;
    - recherche une glande parathyroïdienne d'allure pathologique ;
    - recherche les localisations ectopiques cervicales de ces glandes (exploration de l'ensemble du cou) ;
  - couplée à une scintigraphie au MIBI : recherche une fixation pathologique d'une glande parathyroïdienne.
- Les autres examens d'imagerie sont réalisés, le plus souvent, après échec d'une première chirurgie :
  - TDM cervicale et médiastinale : recherche des localisations ectopiques de glandes parathyroïdes ;
  - IRM cervicale et médiastinale : recherche des localisations ectopiques de glandes parathyroïdes.

Remarque : Le chirurgien peut s'aider, en peropératoire, de dosages étagés de PTH dans les veines efférentes des glandes parathyroïdes, pour :

- repérer la ou les glandes sécrétant de la PTH en excès ;
- vérifier la diminution des taux de PTH après exérèse d'une glande supposée pathologique.

f) Hyperparathyroïdie primaire et néoplasie endocrinienne multiple

La néoplasie endocrinienne multiple (NEM) représente 2 % des hyperparathyroïdies primaires.

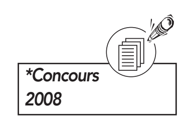
Les arguments de suspicion sont :

- l'âge jeune au diagnostic ;
- le caractère multiglandulaire de l'atteinte :
  - adénomes multiples ;
  - hyperplasie diffuse ;
- l'association à d'autres pathologies des NEM.

L'hyperparathyroïdie primaire peut faire partie :

- d'une NEM1 :
  - maladie héréditaire de transmission autosomique dominante ;
  - liée à la mutation du gène de la ménine ;
  - qui associe :
    - une hyperparathyroïdie primaire (dans presque 100 % des cas) ;
    - une tumeur neuroendocrine du pancréas (insulinome* ITEM 206, gastrinome ITEM 290) ;
    - un adénome hypophysaire (prolactinome, acromégalie) ITEM 220 ;





- d'une NEM2A :
  - maladie héréditaire de transmission autosomique dominante ;
  - liée à la mutation du gène *RET* ;
  - qui associe :
    - un cancer médullaire de la thyroïde (dans presque 100 % des cas) ITEM 241 ;
    - un phéochromocytome ITEM 130 ;
    - une hyperparathyroïdie primaire (10 % à 20 % des cas).

Le diagnostic de NEM repose sur la recherche de la mutation du gène causal, par biologie moléculaire.

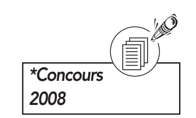
Les intérêts du diagnostic de NEM sont multiples :

- dépistage et traitement précoce, voire prophylactique, des autres pathologies associées au NEM chez un sujet atteint : <u>en cas de NEM2A, dépistage d'un éventuel phéochromocytome avant toute intervention chirurgicale</u> ; 0
- dépistage et traitement précoce, voire prophylactique, des membres de la famille porteurs de la mutation ;
- possibilité de réaliser un conseil génétique pour les membres porteurs de la mutation ;
- exclusion du suivi des membres de la famille sains.

B. Autres causes d'hypercalcémie

1. Pathologies paranéoplasiques et hémopathies

a) Hypercalcémie humorale



- L'hypercalcémie humorale* est un syndrome paranéoplasique lié à la synthèse par les cellules tumorales d'un peptide mimant presque tous les effets de la PTH : le PTHrp.
- Les cancers solides les plus fréquemment en cause sont :
  - les cancers du poumon ITEM 157 ;
  - du sein ITEM 159 ;
  - du rein ITEM 158 ;
  - digestifs ITEMS 148, 150, 151, 152.
- Les explorations biologiques montrent :
  - une hypercalcémie ;
  - une calciurie des 24 heures augmentée ;
  - une phosphorémie normale, voire basse (l'hypercalcémie due à la sécrétion de PTHrp freine la synthèse de 1,25$(OH)_2$-vitamine D, et donc l'absorption digestive de phosphore) ;

– une PTH 1-84 effondrée ;
– des taux élevés de PTHrp dans le sang.

b) Métastases osseuses ostéolytiques

- L'hypercalcémie peut être liée à la présence de métastases osseuses ostéolytiques.
- Les cancers en cause sont les cancers :
  – du sein ITEM 159 ;
  – de la prostate ITEM 56 ;
  – du poumon ITEM 157 ;
  – de la thyroïde ITEM 241 ;
  – du rein ITEM 158.
- Les explorations biologiques montrent :
  – une hypercalcémie ;
  – une calciurie des 24 heures augmentée ;
  – une phosphorémie augmentée ou normale ;
  – une PTH 1-84 effondrée ;
  – des taux de PTHrp indétectable.
- La mise en évidence des métastases repose sur la réalisation d'imagerie (radiographies, TDM et/ou IRM) centrées sur les zones douloureuses.

Remarque : L'hypercalcémie des myélomes ITEM 166 et des lymphomes ITEM 164 donne le même tableau biologique que dans le cas des métastases osseuses.

2. Granulomatoses

- La sarcoïdose ITEM 124 est responsable d'une hypercalcémie dans environ 15 % des cas.
- L'hypercalcémie est liée à une production excessive de 1,25$(OH)_2$-vitamine D (forme active de la vitamine D) par le granulome sarcoïdosique.
- Le tableau biologique associe :
  – une hypercalcémie (augmentation de l'absorption digestive de calcium) ;
  – une phosphorémie augmentée ou normale (augmentation de l'absorption digestive de phosphore) ;
  – une PTH 1-84 effondrée.

3. Causes iatrogènes

a) Intoxication à la vitamine D

- Le surdosage en vitamine D entraîne :
  – une hypercalcémie (augmentation de l'absorption digestive de calcium) ;
  – un effondrement de la PTH 1-84 ;
  – une hyperphosphorémie (augmentation de l'absorption digestive de phosphore) ;
  – une élévation de la calciurie des 24 heures (diminution de la réabsorption rénale de calcium liée à l'hypercalcémie et à l'effondrement de la PTH).
- Le traitement repose sur l'arrêt de la supplémentation par vitamine D jusqu'à normalisation de la calcémie.

b) Diurétiques thiazidiques ITEM 176

- Le tableau biologique associe :
  – hypercalcémie ;

- hypocalciurie ;
- signes d'hémoconcentration :
  - élévation de l'urée, parfois de la créatinine ;
  - élévation de la protidémie ;
  - élévation de l'hématocrite ;
- PTH 1-84 basse.

■ Le traitement consiste à remplacer le diurétique thiazidique par un autre traitement antihypertenseur. En cas de persistance de l'hypercalcémie à distance de l'arrêt du traitement, il est nécessaire de chercher une autre étiologie, en particulier une hyperparathyroïdie primaire.

c) Lithium ITEM 177

■ Le lithium est responsable d'une hypercalcémie qui régresse à l'arrêt du traitement.

■ Le tableau biologique est proche de celui d'une hyperparathyroïdie primaire :
- hypercalcémie ;
- PTH 1-84 normale ou modérément augmentée.

Remarque : Le diagnostic différentiel se fait à l'interrogatoire ou avec la normalisation de la calcémie après arrêt du traitement (si possible).

d) Intoxication à la vitamine A

L'intoxication à la vitamine A est une cause exceptionnelle d'hypercalcémie.

■ Terrain : traitement à forte dose et prolongé d'isotrétinoïne pour un psoriasis ou de l'acné.

■ Clinique :
- asthénie ;
- douleurs musculaires et osseuses ;
- chéilite fissuraire.

■ Biologie :
- hypercalcémie (en raison d'une action directe sur l'os) ;
- PTH 1-84 basse.

4. Immobilisation prolongée

■ Terrain :
- pathologie neurologique ;
- pathologie orthopédique.

■ Tableau biologique :
- hypercalciurie (avec diminution de l'ostéosynthèse) ;
- ± hypercalcémie (surtout en cas d'insuffisance rénale associée) ;
- PTH 1-84 basse.

5. Endocrinopathie (hors hyperparathyroïdie primaire)

■ L'hyperthyroïdie ITEM 246 peut être responsable, exceptionnellement d'hypercalcémie en raison d'une ostéolyse accrue, essentiellement dans les syndromes de thyrotoxicose sévère du sujet âgé avec ostéoporose.

■ L'insuffisance surrénale aiguë ITEM 255 peut s'accompagner d'une hypercalcémie modérée liée à la déshydratation et l'insuffisance rénale fonctionnelle.

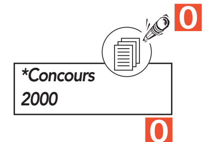
■ Dans les deux cas, la PTH 1-84 est abaissée.

6. Hypercalcémie hypocalciurique familiale bénigne

Voir *supra*, diagnostic différentiel de l'hyperparathyroïdie primaire.

V. TRAITEMENT

A. Traitement de l'hypercalcémie aiguë



- Il s'agit d'une urgence thérapeutique, qui implique une hospitalisation en réanimation.

- Hyperhydratation* :
  - 3 à 6 l/24 heures de sérum salé isotonique ;
  - sous surveillance de la tolérance cardiopulmonaire et de la diurèse.
- Traitements hypocalcémiants :
  - bisphosphonates IV (+++) :
    - pamidronate (Aredia®), 90 mg en trois heures ;
    - zolédronate (Zometa®), 4 mg en 20 minutes ;
    - inhibiteurs puissants de la résorption osseuse ;
    - efficaces en 24 heures et pour plusieurs semaines après une perfusion unique ;




  - calcitonine IV :
    - place limitée, indiquée en seconde intention ;
    - effet rapide, mais inconstant et fugace ;
    - inhibiteurs de la résorption osseuse ;
  - corticothérapie :
    - dans les hypercalcémies des myélomes et des hémopathies ;
    - diminution de l'absorption intestinale de calcium ;
  - ± administration de diurétiques de l'anse :
    - furosémide (*Lasilix*) IV ;
    - après correction de la déshydratation ;
    - surtout en cas d'insuffisance cardiaque ;
    - afin d'augmenter l'excrétion urinaire du calcium ;



CONSENSUS

Synthèse d'avis de la commission de la transparence : calcitonines humaines ou de saumon injectables (HAS, juin 2009)

- Les spécialités à base de calcitonine injectable sont indiquées dans :
  - la prévention de la perte osseuse aiguë liée à une immobilisation soudaine, notamment chez les patients avec des fractures ostéoporotiques récentes ;
  - la maladie de Paget ;
  - les hypercalcémies d'origine maligne.
- En l'absence d'étude clinique d'efficacité pertinente, la calcitonine injectable n'a pas d'intérêt clinique démontré dans la prévention de la perte osseuse liée à une immobilisation.
- Malgré un niveau de preuve d'efficacité faible, la calcitonine injectable conserve une place limitée dans la prise en charge de certaines situations cliniques : la maladie de Paget et l'hypercalcémie maligne (notamment en cas d'intolérance aux bisphosphonates). Elle est donc un médicament de seconde intention dans ces deux indications.

- Épuration extrarénale, en cas :
  - d'insuffisance rénale aiguë sévère ;
  - de menace vitale immédiate (notamment devant des troubles du rythme électrocardiographique).
- Traitement symptomatique : anticoagulation à dose préventive (les HBPM contre-indiquées en cas d'insuffisance rénale).
- Traitement étiologique :
  - mis en route dans un deuxième temps ;
  - parathyroïdectomie rapide en cas d'hyperparathyroïdie primaire ;
  - chimiothérapie en cas de tumeur maligne.
- Surveillance :
  - clinique (toutes les 4 heures) :
    - conscience ;
    - scope ECG et tensionnel ;
    - fréquence respiratoire ;
    - diurèse ;
    - auscultation cardio-pulmonaire ;
  - ECG ;
  - calcémie toutes les 6 heures initialement ;
  - ionogramme, sanguin, urée, créatinine toutes les 6 heures initialement.

B. Hyperparathyroïdie primaire

- Le traitement est chirurgical. Il existe deux possibilités :
  - cervicotomie exploratrice sous anesthésie générale :
    - cervicotomie transverse ;
    - exploration macroscopique des quatre glandes ;
    - ± biopsie et examen extemporané d'une ou plusieurs glandes ;
    - ± dosage peropératoire de la PTH 1-84 ;
    - exérèse d'une ou deux glandes augmentées de volume ;
    - si les quatre glandes sont augmentées de volume : réalisation d'une parathyroïdectomie subtotale (exérèse des trois glandes et réduction de volume de la quatrième) ;
  - chirurgie mini invasive sous anesthésie locale :
    - en cas d'identification d'une glande pathologique en préopératoire ;
    - cervicotomie limitée unilatérale ;
    - repérage et exérèse de la glande pathologique ;
    - pas d'exploration des autres glandes parathyroïdiennes.
- Dans tous les cas, il faut réaliser un examen anatomopathologique de la ou des glandes réséquées. Cet examen retrouve :
  - un adénome unique (90 % des cas) ;
  - ou des adénomes multiples ou une hyperplasie diffuse (10 % des cas), évocateurs de néoplasie endocrinienne multiple (NEM) ;
  - ou un carcinome parathyroïdien (< 1 % des cas).

- Les complications de la chirurgie sont :
  - l'hypocalcémie postopératoire transitoire : par freinage des parathyroïdes restantes, résolutive en moins d'une semaine ;
  - l'hypocalcémie définitive, si toutes les parathyroïdes sont enlevées ;
  - le « *hungry bone syndrome* » :
    - hypocalcémie postopératoire sévère et prolongée ;
    - survenant chez des patients ayant une atteinte osseuse sévère en préopératoire (résorption et déminéralisation osseuse importante) ;
    - liée à un captage intense de calcium par l'os ;
  - l'atteinte d'un nerf récurrent, responsable d'une dysphonie ;
  - l'échec (persistance ou rechute de l'hyperparathyroïdie primaire), évocateur d'adénomes multiples ou d'hyperplasie diffuse ;
  - l'hématome de la loge opératoire (exceptionnel).



- Les indications chirurgicales sont :
  - toute hyperparathyroïdie primaire avant 50 ans ;
  - une hypercalcémie ≥ 2,75 mmol/l avec protides normaux ou notion d'antécédent d'hypercalcémie sévère ;
  - une hypercalciurie (> 400 mg/24 heures ou 10 mmol/24 heures) ;
  - un retentissement rénal :
    - lithiase rénale ITEM 259 ;
    - diminution du débit de filtration glomérulaire estimé par la formule MDRD (de préférence) (ou la formule de Cockcroft et Gault) en dessous de 60 ml/min/1,73 m^2, établissant le diagnostic de maladie rénale chronique ITEM 253 ;
  - un retentissement osseux :
    - T-*score* ≤ – 2,5 à n'importe quel site sur la densitométrie osseuse ITEM 56 ;
    - chondrocalcinose ITEM 307.
- La surveillance portera sur :
  - la calcémie et l'albumine : tous les 6 mois, puis adaptée ;
  - la surveillance de l'état osseux par densitométrie osseuse tous les 2 à 3 ans, puis adaptée à la pente évolutive ;
  - la surveillance de la fonction rénale annuelle.



CONSENSUS

Prise en charge de l'hyperparathyroïdie primaire asymptomatique (SFE, novembre 2005)

- La Société Française d'Endocrinologie recommande pour les patients présentant une hyperparathyroïdie primitive asymptomatique l'intervention chirurgicale en première intention si elle n'est pas rendue dangereuse par la coexistence d'autres pathologies ou par un état général précaire et après discussion avec le patient.
- Si la chirurgie première n'est pas possible ou pas souhaitée, une surveillance médicale peut être préconisée, en dehors de la présence d'un des critères majeurs suivants :
  - âge < 50 ans ;
  - symptômes cliniques ou atteintes tissulaires liés à l'hypercalcémie (lithiase urinaire, néphrocalcinose, signes osseux, chondrocalcinose…) ;

– hypercalcémie ≥ 110 mg/l ou 2,75 mmol/l avec protides normaux (le calcium ionisé n'est pas retenu en raison des aléas de dosage);
– calciurie > 400 mg/24 heures ou 10 mmol/24 heures;
– diminution du débit de filtration glomérulaire estimé par la formule MDRD (de préférence) (ou la formule de Cockcroft et Gault avec ses limites chez les patients âgés) en dessous de 60 ml/min/1,73 m^2 établissant le diagnostic de maladie rénale chronique;
– densité osseuse (DEXA) avec un T-*score* ≤ – 2,5 DS à n'importe quel site, à évaluer sur deux sites, le col du fémur constituant le premier site de référence (la mesure au rachis lombaire étant moins fiable avec l'âge) — pas de consensus pour la définition de l'ostéoporose densitométrique (basée sur le T-*score*) chez l'homme.

Conseils au patient

Dans tous les cas : en attendant le traitement chirurgical ou en cas de surveillance simple.
Les conseils portent sur :
- les boissons qui doivent être abondantes;
- l'éviction ou la contre-indication des médicaments susceptibles de provoquer ou d'aggraver une hypercalcémie :
  – diurétiques thiazidiques contre-indiqués ITEM 176;
  – furosémide à éviter (pouvant favoriser une hypercalcémie à cause de la déshydratation induite par ce diurétique) ITEM 176;
  – lithium à éviter;
  – doses supraphysiologiques de vitamine D à éviter;
- l'apport alimentaire en calcium qui doit être normal (1 000 mg par jour, en moyenne);
- en cas de carence en vitamine D : une supplémentation est recommandée, sans crainte d'aggraver l'hypercalcémie. La correction de cette carence permet de limiter l'élévation de la PTH nocive pour l'os;
- la surveillance de la calcémie en cas d'immobilisation prolongée;
- en cas d'atteinte osseuse, si la chirurgie n'est pas possible, un traitement médical doit être envisagé (traitement hormonal substitutif, raloxifène, bisphosphonates) ITEM 56.

C. Pathologies paranéoplasiques et hémopathies

Le traitement étiologique est celui du cancer causal.

Les biphosphonates ont désormais leur place dans le traitement symptomatique des métastases osseuses ostéolytiques.

D. Hypercalcémies iatrogènes

Le traitement repose sur :
- arrêt de la supplémentation par vitamine D jusqu'à normalisation de la calcémie
- remplacement ou arrêt d'un traitement en cause (diurétique thiazidique, isotrétinoïne, lithium).

En cas de persistance de l'hypercalcémie à l'arrêt du traitement, il est nécessaire de chercher une autre étiologie, en particulier une hyperparathyroïdie primaire.

E. Immobilisation prolongée

Le traitement est essentiellement préventif :
- kinésithérapie mobilisatrice;
- maintien d'un état d'hydratation correct;
- surveillance de la calcémie, de la calciurie des 24 heures et de la fonction rénale.

Fiche Dernier tour

Hypercalcémie

- Les principales causes d'hypercalcémie sont :
  – l'hyperparathyroïdie primaire (55 %) ;
  – les pathologies paranéoplasiques, les néoplasies solides et les hémopathies (30 %).
- L'hypercalcémie chronique est le plus souvent asymptomatique (surtout lorsque la calcémie reste inférieure à 3 mmol/l).
- Conduite diagnostique : *fig. 319-2.*
- L'hypercalcémie aiguë (≥ 3,5 mmol/l) est une urgence thérapeutique. 0
- La prise en charge thérapeutique de l'hypercalcémie aiguë comprend :
  – une hospitalisation en réanimation ;
  – une hyperhydratation 0 ;
  – l'administration de traitements hypocalcémiants ; bisphosphonates IV en première intention :
    - pamidronate (Aredia®), 90 mg en 3 heures ;
    - zolédronate (Zometa®), 4 mg en 20 minutes ;
  – le traitement symptomatique (prévention de la maladie veineuse thromboembolique) ;
  – le traitement étiologique (parathyroïdectomie rapide en cas d'hyperparathyroïdie primaire, chimiothérapie en cas de tumeur maligne) ;
  – la surveillance :
    - clinique (toutes les 4 heures) ;
    - ECG ;
    - calcémie toutes les 6 heures initialement ;
    - ionogramme sanguin, urée, créatinine toutes les 6 heures initialement.

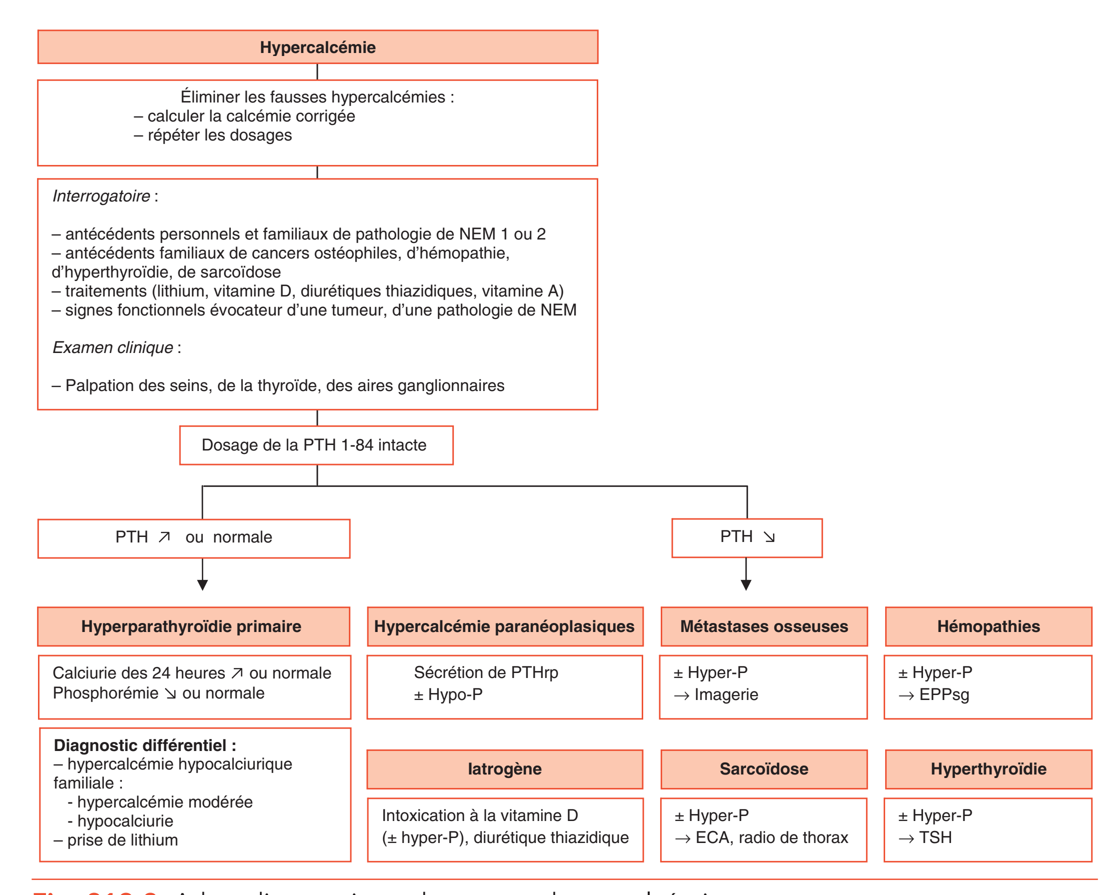


Fig. 319-2. Arbre diagnostique devant une hypercalcémie.
Hyper-P : hyperphosphorémie ; Hypo-P : hypophosphorémie ; ECA, enzyme de conversion de l'angiotensine ; EPPsg, électrophorèse des protides sanguins.

Diabétologie

This page intentionally left blank

ITEM 17

Principales complications de la grossesse : diabète et grossesse

	Tour 1	Tour 2	Tour 3	Dernier tour
Date				

OBJECTIFS

- Diagnostiquer et connaître les principes de prévention et de prise en charge des principales complications de la grossesse :

– (…)

diabète gestationnel ;

– (…)

LIENS TRANSVERSAUX

Orientation diagnostique et clinique

ITEM 16 Grossesse normale. Besoins nutritionnels d'une femme enceinte.

ITEM 23 Évaluation et soins du nouveau-né à terme.

ITEM 24 Allaitement et complications.

ITEM 25 Suites de couches pathologiques : pathologie maternelle dans les 40 jours.

ITEM 29 Stérilité du couple : conduite de la première consultation.

ITEM 129 Facteurs de risque cardiovasculaire et prévention.

ITEM 267 Obésité de l'enfant et de l'adulte.

Complications

ITEM 21 Prématurité et retard de croissance intra-utérin : facteurs de risque et prévention.

ITEM 93 Infections urinaires de l'enfant et de l'adulte. Leucocyturie.

ITEM 130 Hypertension artérielle de l'adulte.

ITEM 132 Angine de poitrine et infarctus myocardique.

ITEM 190 Convulsions chez le nourrisson.

ITEM 193 Détresse respiratoire aiguë du nourrisson de l'enfant et de l'adulte.

ITEM 206 Hypoglycémie.

ITEM 218 Syndrome pré-éclamptique.

ITEM 253 Insuffisance rénale chronique.

ITEM 264 Néphropathie glomérulaire.

ITEM 293 Altération de la fonction visuelle.

ITEM 310 Élévation de la créatininémie.

Diagnostic étiologique

ITEM 233 Diabète sucré de type 1 et 2 de l'enfant et de l'adulte.

Traitement

ITEM 167 Thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses. Cadre réglementaire de la prescription thérapeutique et recommandations.

ITEM 179 Prescription d'un régime diététique.

Sujets tombés aux concours de l'Internat et aux ENC : 2003, 2006

- 2003 :

  Une patiente âgée de 35 ans est enceinte au terme de 24 SA lorsqu'elle vous consulte pour la première fois. Cette patiente n'a jamais eu de suivi médical auparavant et n'a jamais eu de grossesse. Dans les antécédents familiaux, vous notez un diabète insulinodépendant chez la mère de la patiente.

  L'examen clinique trouve : un poids à 120 kg, une fréquence cardiaque à 80 battements par minute, une pression artérielle à 150/90 mmHg et des mouvements actifs présents.

  La patiente ne se plaint d'aucun signe fonctionnel d'hypertension artérielle, ni de saignements, ni de contractions utérines. La hauteur utérine est à 16 cm. Le col est long, postérieur et fermé. La bandelette urinaire montre : 2 croix de glucose, pas de cétones, ni de protéines.

  1) Quelles sont les pathologies que vous suspectez ? Justifiez. [*Diabète gestationnel, HTA, RCIU.*]
  2) Pour chacune de ces pathologies, indiquez les moyens à mettre en œuvre pour étayer le diagnostic. Justifiez. [*Diabète confirmé par glycémie élevée à jeun et/ou postprandiale et/ou après charge de glucose car glycosurie physiologique pendant la grossesse.*]

  Quatre semaines plus tard, elle consulte en urgence pour des céphalées persistantes associées à une barre épigastrique. La pression artérielle est alors à 160/110 mmHg. La bandelette urinaire révèle 2 croix de protéines.

  1) Quel est le diagnostic ? Justifiez.

- 2006 :

  Une femme de 36 ans, deuxième geste, nullipare, enceinte à 32 SA, se présente en urgence pour des douleurs abdomino-pelviennes à type de crampes, rythmées toutes les 3 minutes depuis 6 heures. Elle ne présente pas d'antécédents particuliers et le début de cette grossesse s'est déroulé normalement. L'examen clinique montre un état général conservé. Elle mesure 1,54 m et pèse 82 kg (+ 14 kg par rapport au début de la grossesse). La tension artérielle est à 120/70 mmHg et le pouls à 78/minute. La température est à 37,8 °C. L'utérus est dur, à grand axe longitudinal. La hauteur utérine est à 32 cm. Le toucher vaginal révèle un col court, postérieur, perméable au doigt et une présentation céphalique fixée. L'échographie obstétricale réalisée à 31 SA montre un fœtus de morphologie normale, dont les biométries sont comprises entre les centiles 95 et 97, un liquide amniotique en quantité modérément augmentée et un placenta fundique.

  (…)

  1) Vous suspectez qu'un diabète gestationnel soit à l'origine des troubles que présente cette femme. Quels éléments cliniques et paracliniques de l'observation sont en faveur de ce diagnostic ?
  2) Quel examen biologique demandez-vous pour confirmer le diagnostic ? Comment interprétez-vous les résultats de cet examen ?
  3) Quelles stratégies mettez-vous en place pour équilibrer ce diabète gestationnel ?

CONSENSUS 

- Évaluation des programmes et politiques de santé publique 2005. Rapport de synthèse sur le dépistage et le diagnostic du diabète gestationnel, HAS, juillet 2005. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_272475/screening-and-diagnosis-of-gestational-diabetes-mellitus
- Recommandation pour la pratique clinique 2007. Suivi et orientation des femmes enceintes en fonction des situations à risque identifiées, HAS, mai 2007. http://www.hassante.fr/portail/jcms/c_547976/suivi-et-orientation-des-femmes-enceintes-en-fonction-des-situations-a-risque-identifiees
- Grossesse et contraception chez la femme diabétique, diabète gestationnel. Recommandations de l'ALFEDIAM, 1996. http://www.alfediam.org/membres/recommandations/alfediam-grossesse.asp

POUR COMPRENDRE…

- Il existe deux situations de diabète au cours de la grossesse : le diabète est connu avant la grossesse ou est découvert au cours de la grossesse.
- Le suivi de grossesse est multidisciplinaire et rapproché.
- Le traitement repose sur les règles hygiéno-diététiques et l'insulinothérapie.

La glycorégulation chez la femme enceinte non diabétique

Deux périodes successives sont distinguées : une tendance hypoglycémique initiale puis une tendance à l'hyperglycémie à partir du deuxième trimestre.

- Première moitié de la grossesse :
  - augmentation de l'insulinémie et de l'insulino-sensibilité (phase d'anabolisme pour le développement fœtal) ;
  - la glycémie baisse surtout la nuit et au réveil, tendance à la cétose.
- Seconde moitié de la grossesse :
  - discrète insulinorésistance :
    - à cause des hormones placentaires (HLP et progestérone) ;
    - à cause de l'augmentation des hormones de contre-régulation glycémique (cortisol, hormone de croissance) ;
  - adaptation pancréatique avec hyperinsulinisme réactionnel (prédominant en situation postprandiale), pour le maintien de l'euglycémie.
- Passage transplacentaire :
  - glucose, corps cétoniques, acides gras libres et acides aminés passent la barrière hématoplacentaire ;
  - l'insuline ne passe pas la barrière hématoplacentaire.
- Seuil rénal de filtration du glucose : il est physiologiquement abaissé. Au cours de la grossesse, la glycosurie n'a donc pas d'intérêt puisqu'elle ne permet pas de faire le diagnostic de diabète.

Le diabète gestationnel

- Le diabète gestationnel est un trouble de la tolérance glucidique, de sévérité variable, débutant ou diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse, quels que soient le traitement et l'évolution dans le *post-partum*.
- Prévalence du diabète gestationnel au cours des grossesses en Europe : 3 % à 6 %.
- Dépistage :
  - 24 SA à 28 SA est le terme recommandé pour le dépistage chez toutes les femmes ;
  - ce terme doit être plus précoce en cas de facteur de risque.
- Facteurs de risque : obésité maternelle avant et pendant la grossesse, âge maternel > 35 ans, origine ethnique (peau noire, origine américaine, hispanique, asiatique ou maghrébine), antécédents de diabète gestationnel au cours de grossesses précédentes ou de poids de naissance > 4 kg, antécédent de mort fœtale ou de malformations ou antécédents familiaux de diabète de type 2.
- Si le diabète n'est lié qu'à la grossesse, il n'apparaît qu'en deuxième partie de grossesse : la glycémie est donc normale lors de l'organogenèse, mais il y a risque de complications fœtales et néonatales liées à l'hyperinsulinisme réactionnel du fœtus (macrosomie…).

- Les objectifs glycémiques sont stricts :
  - à jeun ≤ 0,95 g/l ;
  - en postprandial à 1 heure : ≤ 1,40 g/l ;
  - en postprandial à 2 heures : ≤ 1,20 g/l.
- De plus en plus de diabètes gestationnels sont des diabètes de type 2 méconnus, du fait de l'augmentation de l'incidence du diabète de type 2 chez les femmes jeunes.
- La moitié des femmes ayant eu un diabète gestationnel sont à risque de développer un diabète de type 2 à 5 ans ou 10 ans, ce qui nécessite un suivi en *post-partum* et une information des patientes.

La grossesse chez une femme diabétique

- La grossesse chez une femme diabétique nécessite une normalisation glycémique depuis la préconception jusqu'à l'accouchement (HbA1c ≤ 6,5 %), avec objectifs de normoglycémie, pour éviter une aggravation de l'état maternel et des malformations fœtales :
  - à jeun ≤ 1 g/l ;
  - en postprandial à 2 heures : ≤ 1,20 g/l.
- Avant et pendant la grossesse, il faut un suivi rigoureux multidisciplinaire et une patiente motivée.
- Il existe un lien entre :
  - le taux d'hémoglobine glyquée à la conception et le risque d'avortement spontané précoce et/ou de mort fœtale ou de malformations fœtales ;
  - le niveau de glycémie durant la grossesse et une macrosomie fœtale et un risque de mortalité périnatale.

Diabète prégestationnel connu

I. ÉPIDÉMIOLOGIE

1. Diabète de type 1 ITEM 233

- La prévalence est de 0,2 % à 0,3 % en France.
- L'incidence est en augmentation.
- Dans la moitié des cas, il survient avant 20 ans.
- L'incidence des cas de grossesse chez une femme diabétique en Europe varie de 4 à 15 pour 1 000 grossesses en Europe.

2. Diabète de type 2 ITEM 233

- La prévalence est de l'ordre de 0,6 % chez les moins de 45 ans, en augmentation (comme l'obésité, la sédentarité).
- On estime que 0,5 % à 1 % des femmes ont un diabète de type 2 avant la grossesse (connu ou non).
- Les diabètes de type 1 et de type 2 présentent les mêmes risques par rapport à la grossesse, mais la gravité du diabète de type 2 tient au fait que ce dernier est souvent méconnu.

II. PHYSIOPATHOLOGIE

1. Chez la diabétique de type 1

- Le diabète de type 1 correspond à une insulinopénie totale, sans modification de l'insulinorésistance.
- La femme diabétique de type 1 avant la grossesse est traitée par insuline pour combler cette carence ; au cours de la grossesse, le traitement doit être adapté aux besoins de la femme enceinte.
- Au cours de la grossesse :
  - au premier trimestre : diminution transitoire des besoins en insuline (tendance majorée en cas de nausées et de vomissements du début de grossesse) ;
  - à partir du deuxième trimestre : augmentation des besoins en insuline jusqu'à 32–34 SA du fait de l'état d'insulinorésistance lié à la grossesse ;
  - au cours du troisième trimestre : stabilisation ou diminution des besoins jusqu'à l'accouchement.
- Dès l'accouchement : retour des besoins en insuline à leur niveau prégestationnel.
- Ces modifications sont très variables d'une femme à l'autre.

2. Chez la diabétique de type 2

- Le diabète de type 2 correspond à une insulinorésistance avec insulinopénie relative.
- En général, la femme diabétique de type 2 est traitée par antidiabétiques oraux avant la grossesse. Du fait de leur contre-indication au cours de la grossesse, il y a nécessité d'arrêter les antidiabétiques oraux en préconceptionnel en cas de grossesse programmée ou dès le diagnostic de grossesse, et de traiter par les mesures hygiéno-diététiques seules ou avec insuline, avec adaptation des doses en fonction des besoins (comme chez les diabétiques de type 1).

III. RETENTISSEMENT DE LA GROSSESSE SUR LE DIABÈTE

A. Conséquences concernant les complications métaboliques aiguës

1. Hypoglycémie ITEM 206

- Fréquentes, surtout au premier trimestre.
- Risque d'hypoglycémie sévère en cas d'hypoglycémies répétées du fait de la perte de sensibilité à l'hypoglycémie.

2. Acidocétose diabétique ITEM 233

- Risque plus élevé au cours du deuxième trimestre.
- Favorisée par l'utilisation de corticoïdes, de β-mimétiques, par une infection intercurrente, l'espacement des autosurveillances glycémiques.
- La grossesse majore le risque d'acidocétose du fait des modifications métaboliques favorisant la lipolyse et la cétogenèse, d'où la nécessité de rechercher régulièrement des corps cétoniques dans les urines.

B. Conséquences concernant les complications chroniques

1. Macroangiopathie

Les complications macroangiopathiques sont rares chez la femme en âge de procréer.

O La maladie coronarienne non revascularisée contre-indique la grossesse ITEM 132.

2. Microangiopathie

Il y a risque d'aggravation des complications microangiopathiques.

a) *Rétinopathie* ITEM 293

- Pour cette complication fréquente du diabète de type 1, plusieurs situations sont à distinguer :
  - pas de rétinopathie avant la grossesse : apparition chez 10 % à 20 % des femmes au cours de la grossesse (formes minimes à modérées) ;
  - rétinopathie préexistante à la grossesse : aggravation fréquente, d'autant plus grave que la rétinopathie était avancée en début de grossesse, avec nécessité de laser en urgence pour photocoagulation ;
  - rétinopathies prolifératives : aggravation systématique avec un risque élevé de complications sévères et de séquelles.
- Conduite à tenir :
  - examen ophtalmologique en début de grossesse ;
  - examen tous les 3 mois ou plus souvent, quel que soit le stade de la rétinopathie et dans le *post-partum* ;
  - traitement de toute rétinopathie diabétique par l'équilibre glycémique et tensionnel, par photocoagulation panrétinienne au laser en cas de rétinopathie diabétique proliférante, par laser en cas d'œdème maculaire avec baisse visuelle significative et prolongée, ou en cas d'exsudats secs.

O La rétinopathie n'est pas une contre-indication à la grossesse, mais doit reporter le projet de grossesse après traitement de celle-ci.

b) *Néphropathie* ITEMS 253, 264, 310

- Prévalence plus faible.
- Augmentation physiologique de la filtration glomérulaire au cours de la grossesse : il est donc fréquent d'observer l'apparition d'une microalbuminurie pathologique chez une femme diabétique enceinte et de voir progresser une néphropathie débutante vers le stade de néphropathie clinique.
- En cas de néphropathie préexistante à la grossesse : augmentation des risques d'HTA gravidique (60 % en fin de grossesse), de pré-éclampsie, d'accouchement prématuré, de RCIU, de césarienne.

O La grossesse est contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale chronique sévère.

IV. RETENTISSEMENT DU DIABÈTE SUR LE DÉROULEMENT DE LA GROSSESSE

1. HTA et pré-éclampsie ITEM 130, 218

- Définition de l'HTA gravidique : HTA ≥ 140/90 mmHg isolée après 20 SA.

- Diabète de type 1 : il y a risque accru d'HTA gravidique et de pré-éclampsie (HTA + protéinurie ≥ 300 mg par jour). En cas de protéinurie préexistante, le diagnostic de pré-éclampsie est difficile, fondé sur l'aggravation d'une HTA gravidique et de la protéinurie.
- Diabète de type 2 : HTA essentielle plus fréquente.
- Pré-éclampsie : 5 fois plus élevée que dans la population générale, avec augmentation en cas de rétinopathie ou de néphropathie préexistantes.

2. Accouchement prématuré ITEM 21

- Le risque en est augmenté.

- Le traitement par β-mimétiques est contre-indiqué, à cause du risque d'acidocétose.
- Si nécessité de tocolyse : utilisation d'inhibiteurs calciques.
- En cas d'utilisation de glucocorticoïdes pour accélérer la maturation pulmonaire fœtale : majoration des doses d'insuline.

3. Complications infectieuses

- Risque de cystite augmenté, mais pas de pyélonéphrite aiguë si les infections basses sont dépistées et traitées précocement.
- ECBU mensuel recommandé ITEM 93.





- En *post-partum*, s'il y a eu césarienne : antibioprophylaxie de l'endométrite systématique.



CONSENSUS

Suivi et orientation des femmes enceintes en fonction des situations à risque identifiées (HAS, mai 2007)

- Examens à proposer au cours des consultations prénatales intermédiaires : ECBU en cas d'antécédents d'infections urinaires, de diabète ou de bandelette urinaire positive.
- Examens à proposer au cours de la consultation du 9e mois de grossesse : ECBU en cas d'antécédents ou de diabète.

V. COMPLICATIONS EMBRYONNAIRES ET FŒTALES

1. Risque d'avortement spontané précoce

Le risque est augmenté de 30 % si HbA1c > 7 %.

2. Risque de malformation congénitale

- Risque augmenté chez les nouveau-nés de mère diabétique.
- Risque de malformations graves dans le diabète de type 1 multiplié par 2 à 3.
- Facteurs de risque : déséquilibre glycémique préconceptionnel, ancienneté du diabète, angiopathie.
- Il n'existe pas de malformation spécifique du diabète.

3. Mort fœtale *in utero*

- Risque augmenté si néphropathie, mauvais contrôle glycémique, cétose, pré-éclampsie, tabagisme, statut social faible.
- En cas d'acidocétose chez la mère : 50 % de mort fœtale *in utero*.

4. Prématurité ITEM 21

- Risque multiplié par 6 par rapport à une grossesse normale, qu'elle soit spontanée ou induite.
- Prématurité associée à un plus grand risque de détresse respiratoire du fait du retard de maturation pulmonaire lié à l'hyperinsulinisme fœtal.

5. Hypotrophie fœtale ITEM 21

Elle est aggravée par la pré-éclampsie, l'acidose, la cétose, l'hyperglycémie maternelle.

6. Macrosomie fœtale

- Fréquence variable selon la définition (10 % à 45 %).
- Définie par des biométries supérieures au 90e percentile pendant la grossesse et par un poids supérieur à 4 kg à la naissance.

> - La macrosomie est non harmonieuse : elle prédomine sur l'extrémité supérieure du tronc (périmètre scapulaire).
> - Elle est associée à un risque accru de complications néonatales (hypoglycémie, hypocalcémie, polyglobulie, hyperbilirubinémie) et de complications mécaniques de l'accouchement par les voies naturelles (dystocie des épaules, traumatisme, asphyxie).

- Il existe un continuum entre le degré d'hyperglycémie maternelle et la fréquence de la macrosomie.

7. Hypoglycémie néonatale ITEM 206

- Glycémie du nouveau-né < 0,40 g/l.
- Apparaissant dans les 12 premières heures de vie.
- Due à l'hyperinsulinisme fœtal.
- Risque de convulsions ITEM 190.
- Prévention systématique à la naissance 0 (voir *infra*).

8. Détresse respiratoire aiguë du nouveau-né ITEM 193

- Secondaire à la maladie des membranes hyalines, par diminution de synthèse du surfactant lié à l'hyperinsulinisme fœtal.
- Peut être étudiée par le rapport lécithine/sphingomyéline du liquide amniotique.

9. Autres anomalies

Hypocalcémie, hypomagnésémie, hyperbilirubinémie, polyglobulie, hydramnios exposent à la prématurité.

VI. PRISE EN CHARGE DIABÉTOLOGIQUE

A. Prise en charge préconceptionnelle

- Information des patientes diabétiques dès l'adolescence au sujet du « projet de grossesse ». 0
- Importance de la contraception efficace et de la programmation de la grossesse.
- Bilan du retentissement du diabète dès le désir de grossesse (bilan ophtalmologique avec fond d'œil et traitement au laser si besoin, et bilan néphrologique).
- Recherche des autres facteurs de risque cardiovasculaires : mesure de la pression artérielle ITEM 129.
- Supplémentation en acide folique 2 mois avant le début et pendant le premier mois de la grossesse pour diminuer le risque de défaut de fermeture du tube neural.
- Optimisation du traitement antidiabétique ITEM 167 3 mois avant d'autoriser la grossesse avec :
  - objectifs glycémiques revus (0,6 à 0,9 g/L à jeun et ≤ 1,2 g/L à 2 heures), HbA1c ≤ 6,5 % ;
  - changement du schéma thérapeutique si besoin (règles hygiéno-diététiques seules ou avec insulinothérapie chez le diabétique de type 2) avec insulinothérapie basal-bolus (4 à 5 injections par jour), voire pompe à insuline sous-cutanée, pour atteindre les objectifs glycémiques ;
  - diététique :
    - alimentation fractionnée en repas et collation pour éviter les hyperglycémies postprandiales et les hypoglycémies ITEM 179 ;
    - privilégier les glucides de faible index glycémique et les fibres ;
  - autosurveillance glycémique régulière pour limiter les hypoglycémies.

B. Grossesse ITEMS 167, 179

1. Traitement du diabète

- Mesures diététiques : fractionner l'alimentation.
- Traitement médicamenteux :
  - antidiabétiques oraux : contre-indiqués, car risque tératogène potentiel (non prouvé) ; 0
  - insulinothérapie : basal-bolus avec multi-injections ou pompe à insuline sous-cutanée chez les diabétiques de type 1 (et de type 2 si le régime est insuffisant).
- Surveillance :
  - autosurveillance glycémique 6 fois par jour avec carnet (avant et 2 heures après les repas) ;
  - recherche d'acétonurie si glycémie > 2 g/l ;
  - consultation diabétologique rapprochée, tous les 15 jours au moins ;
  - dosage de la fructosamine plutôt que l'HbA1c du fait de la longue demi-vie de celle-ci.

■ En cas d'objectifs glycémiques non atteints, hospitalisation nécessaire pour améliorer l'équilibre glycémique et surveiller le rythme cardiaque fœtal (RCF), afin de décider si besoin de l'extraction avant terme.

2. Traitement et surveillance des autres facteurs de risque

■ HTA à rechercher à chaque consultation.

■ Pré-éclampsie ITEM 218 :
– uricémie dosée en début de grossesse puis tous les 15 jours à partir de 28 SA ;
– protéinurie mensuelle.

■ Infections urinaires : ECBU mensuel ITEM 93.

■ Rétinopathie : fond d'œil avant la grossesse et tous les 3 mois minimum.

3. Surveillance obstétricale

■ Consultation prénatale puis mensuelle.

■ Surveillance échographique standard (12-14 SA, 22-24 SA, recherchant malformation fœtale et RCIU avec Doppler utérin, 32-34 SA pour biométrie et quantité de liquide amniotique) ITEMS 16, 21.

■ À partir de 32 SA, monitoring fœtal 2 à 3 fois par semaine pour prévenir le risque de mort fœtale *in utero*.

C. Accouchement

O ■ Dans un environnement pédiatrique adapté, avec protocoles anesthésique et diabétologique pré-établis (perfusion de sérum glucosé, insulinothérapie IVSE, glycémie capillaire horaire).

■ Objectif de **normoglycémie**, car le risque d'hypoglycémie néonatale est corrélé à l'hyperglycémie maternelle au cours du travail.

■ Terme de l'accouchement :
– à terme (38-39 SA) en absence de complications et si les objectifs glycémiques sont atteints (attendre au-delà majore le risque de dystocie des épaules et de mort fœtale *in utero*) ;
– prématuré :
  • si signes de souffrance fœtale ;
  • si aggravation de l'état maternel (éclampsie, détérioration de la fonction rénale ou ophtalmologique) ;
  • si macrosomie.

■ Voie d'accouchement :
– elle dépend des antécédents obstétricaux, de la macrosomie, de la présentation, des conditions locales ;
– une césarienne est programmée si risque de dystocie des épaules ou d'élongation du plexus brachial, si estimation pondérale fœtale > 4 kg ou circonférence abdominale > 36 cm.

D. Post-partum

1. Pour la mère

■ Réduire les doses d'insuline dès l'accouchement (retour aux doses d'avant la grossesse).

■ Surveillance glycémique capillaire étroite jusqu'à reprise d'une alimentation normale et obtention de doses stables d'insuline.

■ En cas d'allaitement : risque majoré d'hypoglycémie ITEM 24.

■ L'allaitement est possible pour les femmes diabétiques de type 2 mais sous insulinothérapie, car l'allaitement contre-indique les antidiabétiques oraux.

■ Contraception locale ou orale par microprogestatifs jusqu'au retour de couches puis contraception adaptée.

2. Pour le nouveau-né ITEM 23

a) Hypoglycémie

■ Le risque principal est l'**hypoglycémie** (< 0,40 g/l) ITEM 206.

■ Elle concerne un quart des nouveau-nés de mère diabétique de type 1.

■ En général : asymptomatique et précoce ; mais elle peut persister 2 à 7 jours.



■ Prévention systématique à la naissance par :
– administration systématique de glucagon en intramusculaire à la naissance en cas d'insulinothérapie chez la mère ;
– surveillance de la glycémie capillaire pendant 48 heures ;
– début de l'alimentation dès la naissance, au sein ou au biberon puis toutes les 3 heures ;
– administration d'une solution sucrée avec maltodextrine et d'un biberon de lait en cas de glycémie < 0,40 g/l avec contrôle glycémique une heure après.

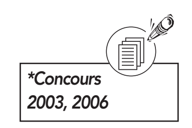
■ Si l'hypoglycémie persiste : transfert en unité de néonatologie avec recours au gavage gastrique continu ou perfusion de glucose ou de glucagon.

b) Autres

■ Surveillance des autres complications : hypocalcémie (dosage à la naissance et à J5), détresse respiratoire, polyglobulie, hyperbilirubinémie.

■ En cas de macrosomie : échographie cardiaque à la recherche d'un bourrelet septal à risque de troubles du rythme cardiaque.

Diabète gestationnel



■ Le diabète gestationnel* concerne 6 % des grossesses en France.

■ Il existe une relation entre hyperglycémie maternelle pendant la grossesse et morbidité fœto-maternelle, ce qui justifie une prise en charge thérapeutique.

■ Le dépistage du diabète gestationnel permet d'identifier les femmes à risque de diabète de type 2.

I. DÉFINITION

Le diabète gestationnel est défini comme une intolérance au glucose de sévérité variable apparue ou diagnostiquée pour la première fois pendant la grossesse, quelle que soit son évolution dans le *post-partum* (OMS).

II. PHYSIOPATHOLOGIE

- La grossesse normale est un état d'insulinorésistance et d'hyperinsulinisme ITEM 16 :
  - insulinorésistance progressive et réversible pour épargner le glucose et le rendre disponible pour le fœtus ;
  - augmentation de la production hépatique de glucose en fin de grossesse et diminution de l'utilisation périphérique du glucose par la mère ;
  - hyperinsulinisme réactionnel prédominant en situation postprandiale, réversible.
- La résultante sur la glycémie est la suivante :
  - à jeun, tendance à la diminution ;
  - en postprandial, tendance à l'augmentation.
- Le diabète gestationnel est une situation de carence insulinique relative, avec insulinorésistance, sans augmentation réactionnelle de l'insulinosécrétion, notamment en post-stimulatif.

III. MÉTHODES DE DÉPISTAGE ET CRITÈRES DIAGNOSTIQUES

- Il n'y a pas de recommandation unique mais des arguments en faveur d'un dépistage systématique.
- Il n'y a pas de *gold standard* pour le diagnostic.



CONSENSUS

Rapport de synthèse sur le dépistage et le diagnostic du diabète gestationnel (HAS, juillet 2005)

Il n'existe pas de consensus international sur les stratégies de dépistage, les outils diagnostiques à mettre en œuvre et les seuils à utiliser.



- En France, l'ALFEDIAM recommande un dépistage universel en deux temps :
  - test simplifié d'O'Sullivan (à 50 g de glucose) ;
  - puis, en cas de valeurs limites au test simplifié, test diagnostique par hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO, 100 g de glucides).
- 24 SA à 28 SA est le terme recommandé pour le dépistage chez toutes les femmes (*fig. 17-1*).
- Ce terme doit être plus précoce en cas de facteur de risque (*fig. 17-2*) :
  - obésité maternelle avant et pendant la grossesse ;
  - âge maternel > 35 ans ;

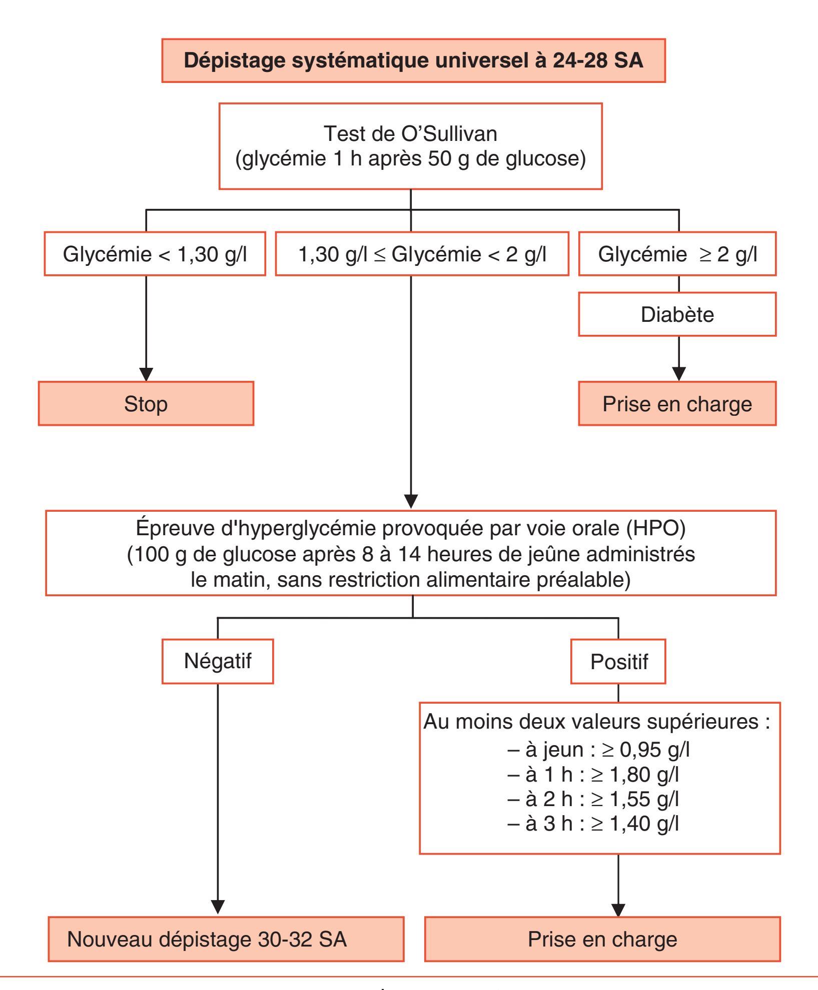


Fig. 17-1. Dépistage systématique universel à 24-28 SA.
D'après le polycopié national du collège des enseignants d'endocrinologie, diabète et maladies métaboliques (2007).

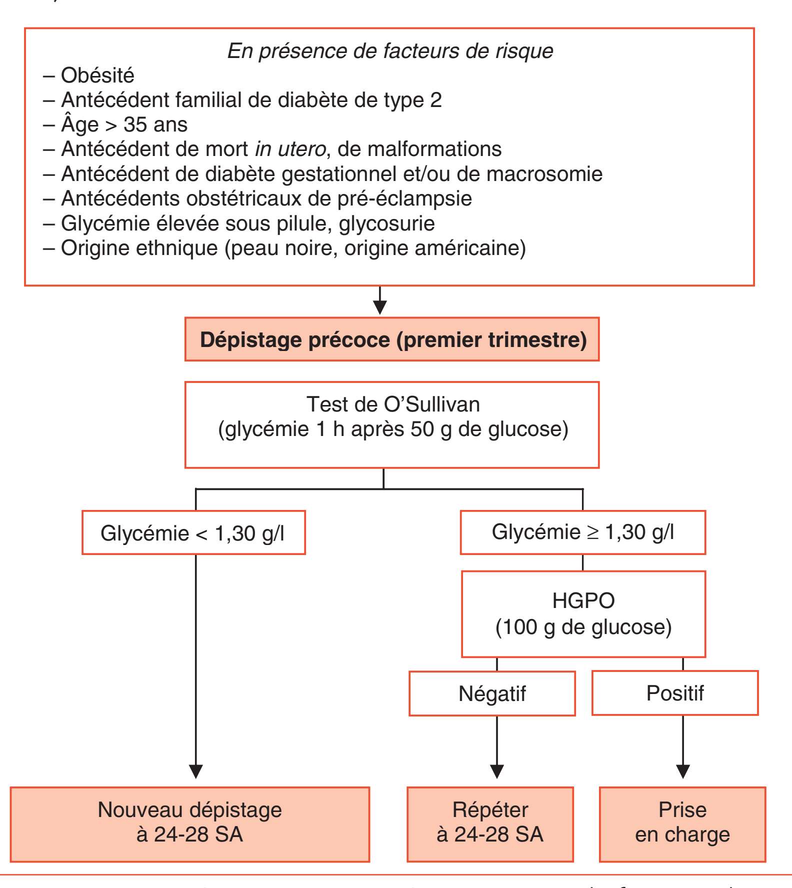


Fig. 17-2. Dépistage précoce (premier trimestre) en présence de facteurs de risque.
D'après le polycopié national du Collège des enseignants d'endocrinologie, diabète et maladies métaboliques (2007).

– origine ethnique (peau noire, origine américaine, hispanique, asiatique ou maghrébine);
– antécédents de diabète gestationnel au cours de grossesses précédentes ou de poids de naissance > 4 kg;
– antécédent de mort fœtale ou de malformations;
– antécédents obstétricaux de pré-éclampsie, glycémie élevée sous pilule, glycosurie;
– antécédents familiaux de diabète de type 2.

CONSENSUS

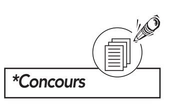
Grossesse et contraception chez la femme diabétique, diabète gestationnel (ALFEDIAM, 1996)

- Pour être efficace, le dépistage doit être systématique (universel) car 30 % à 50 % des femmes atteintes d'un diabète gestationnel n'ont pas de facteurs de risque connus de cette affection.
- La période idéale est la visite prénatale du 6e mois (24 ou 28 SA).
- Pour éviter de réaliser une HGPO à toutes les femmes enceintes, il est recommandé d'effectuer un test de dépistage simplifié (test de O'Sullivan) en dosant la glycémie une heure après une charge orale de 50 g de glucose, quels que soient l'heure du dernier repas ou le moment de la journée. Le seuil de 1,30 g/l [7,2 mmol/l] offre une sensibilité satisfaisante de 100 %.
- Si, lors du test de O'Sullivan, la glycémie est supérieure ou égale à 2 g/l [11 mmol/l] le diagnostic est posé. Si la glycémie est supérieure ou égale à 1,3 g/l [7,2 mmol/l], une HGPO est réalisée le lendemain ou dans les jours qui suivent, en demandant à la femme de ne pas modifier son alimentation spontanée. La charge orale en glucose est de 100 g et le test réalisé chez une femme au repos. Les prélèvements sont effectués à jeun, à 1 heure, à 2 heures et à 3 heures. Le diagnostic est retenu si deux valeurs sont supérieures ou égales aux limites suivantes : 0,95 g/l [5,3 mmol/l] à jeun, 1,80 g/l [10,1 mmol/l] à 1 heure, 1,55 g/l [8,7 mmol/l] à 2 heures, 1,40 g/l [7,8 mmol/l] à 3 heures.
- Une glycémie à jeun supérieure ou égale à 1,4 g/l [7,8 mmol/l] affirme le diagnostic et ne rend pas nécessaire le test de O'Sullivan ou l'HGPO.
- Lorsqu'il existe un ou plusieurs facteurs de risque (…), il est alors licite de réaliser le dépistage par le test de O'Sullivan et le test diagnostique (HGPO avec 100 g de glucose) plus tôt dans la grossesse, au premier trimestre dès la première visite. Si le diagnostic n'est pas porté, il faut néanmoins, dépister de nouveau entre 24 et 28 SA, voire vers 30-32 SA.
- Selon l'OMS, il est également possible de réaliser une hyperglycémie provoquée par voie orale avec 75 g de glucose, pour diagnostiquer en un temps le diabète gestationnel (diagnostic si glycémie ≥ 1,40 g/l à 2 heures).
- 0 Au cours de la grossesse, la glycosurie n'a pas d'intérêt puisqu'elle ne permet pas de faire le diagnostic de diabète.

IV. MORBIDITÉ FŒTO-MATERNELLE INDUITE PAR LE DIABÈTE GESTATIONNEL

1. Complications maternelles

- Hypertension artérielle gravidique ITEM 218 :
  – le risque est multiplié par 2 en moyenne;
  – elle apparaît à 20 SA.
- Césarienne ITEM 25 : risque plus élevé à cause de la macrosomie.



2. Complications fœtales et néonatales

- Mortalité périnatale.
- Macrosomie fœtale : particulière par le profil de croissance et la disposition préférentielle thoracique de la graisse.
- Hydramnios.
- Complications métaboliques liées à l'hyperinsulinisme fœtal ITEM 23 :
  - hypoglycémie néonatale :
    - glycémie < 0,4 g/l à terme et < 0,2 g/l chez le prématuré ;
    - dans les 24–48 heures suivant l'accouchement ;
  - hypocalcémie : calcémie < 80 mg/l, le plus souvent asymptomatique ;
  - polyglobulie : hématocrite > 60 % ;
  - hyperbilirubinémie : bilirubine > 120 mg/l due à l'augmentation de l'érythropoïétine.
- Détresse respiratoire aiguë : fréquence augmentée du fait de l'hyperinsulinisme fœtal qui freinerait la synthèse de surfactant ITEM 193.
- Pas de risque de malformations congénitales (apparition tardive du diabète gestationnel, après l'organogenèse).

V. PRISE EN CHARGE DU DIABÈTE GESTATIONNEL

L'objectif est la restauration de l'euglycémie.

A. Traitement nutritionnel

Il s'agit de la base du traitement ITEM 179 :

- ne pas descendre sous 1600 kcal par jour ;
- conserver une part de glucides d'au moins 50 % de l'apport énergétique, en privilégiant les glucides à faible index glycémique (pâtes, riz, légumes secs, pain, céréales) et en les associant aux fibres (fruits et légumes) qui ralentissent l'absorption des glucides ;
- répartir l'apport énergétique sur 3 principaux repas et 3 collations.

B. Activité physique

L'activité physique diminue l'insulinorésistance musculaire ; mais la grossesse en réduit les possibilités.

C. Insulinothérapie

- Indications :
  - objectifs glycémiques non atteints par le régime seul au bout de 8 jours ;
  - d'emblée si la glycémie à jeun est > 1,30 g/l.
- Modalités :
  - en général, insuline ultrarapide aux repas pour limiter les pics glycémiques prandiaux ;
  - parfois, insuline intermédiaire en plus des insulines rapides si glycémie à jeun élevée ;
  - adaptation des doses régulière, du fait de l'évolution du diabète pendant la grossesse ;

– arrêt de l'insuline le jour de l'accouchement, mais surveillance glycémique pendant 48 heures ;
– hypoglycémies rares du fait de l'insulinorésistance forte en fin de grossesse.

D. Surveillance

1. Pendant la grossesse

a) Autosurveillance glycémique capillaire

- Avant et 2 heures après chaque repas.
- Objectifs stricts :
  – ≤ 0,95 g/l à jeun ;
  – ≤ 1,4 g/l à 1 heure postprandiale ;
  – ≤ 1,2 g/l à 2 heures postprandiales.

b) Surveillance médicale

- Consultation en diabétologie tous les 15 jours minimum jusqu'à l'accouchement, avec mesure de la pression artérielle.
- Recherche de macrosomie ou hydramnios à l'échographie.
- Suivi obstétrical rapproché avec RCF 2 à 3 fois par semaine à partir de 32 SA.
- Déclenchement de l'accouchement à discuter au cas par cas.
- Césarienne à programmer si risque de dystocie des épaules ou d'élongation du plexus brachial, si estimation pondérale fœtale > 4 kg ou circonférence abdominale > 36 cm.

2. Après la grossesse

- Allaitement : pas de contre-indication ; au contraire, il est conseillé car il favorise le retour à la normale de la tolérance aux glucides ITEM 24.
- Surveillance de la mère : glycémie rapprochée jusqu'à reprise de l'alimentation normale.
- Surveillance du nouveau-né :
  – rapprochée du fait du risque d'hypoglycémie :
    • mise au biberon ou aux seins dès la naissance et toutes les 3 heures :
    • surveillance de la glycémie capillaire toutes les 2 heures pendant 24 heures ;
  – recherche des autres complications métaboliques ;
  – en cas de macrosomie : échographie cardiaque à la recherche d'un bourrelet septal à risque de troubles du rythme cardiaque.
- À 3 mois après l'accouchement : consultation diabétologique avec glycémie à jeun, voire HGPO à 75 g de glucose, pour vérifier la normalisation glycémique et prévenir du risque de diabète ultérieur et de diabète gestationnel en cas de nouvelle grossesse.

VI. CONSÉQUENCES À LONG TERME DU DIABÈTE GESTATIONNEL

- Devenir maternel :
  – risque de développer un diabète dans les 5 à 10 ans de 50 % ITEM 233 ;

- risque de diabète gestationnel lors d'une grossesse ultérieure de 40 % ;
- le diabète gestationnel peut aussi révéler un diabète de type 1.

■ Devenir pédiatrique ITEMS 267, 233 pour les enfants nés de femmes ayant eu un diabète gestationnel :

- haut risque d'obésité dès 6–8 ans (fréquence corrélée au poids de naissance de l'enfant) ;
- haut risque d'HTA dès l'adolescence ;
- haut risque de diabète à l'âge adulte.

Fiche **Dernier tour**

Diabète et grossesse

La prise en charge est pluridisciplinaire : obstétricien, diabétologue, anesthésiste et pédiatre.

Préparation à la grossesse chez une femme diabétique connue

- Information sur la nécessité de programmer la grossesse **O** : contraception efficace.
- En cas de désir de grossesse :
  - bilan des lésions dégénératives :
    - bilan ophtalmologique complet et traitement ;
    - bilan HTA et traitement ;
    - bilan rénal : créatininémie, microalbuminurie sur recueil urinaire des 24 heures en l'absence d'une infection urinaire et à distance des règles ;
  - examen cardiovasculaire : prise de la tension artérielle, ECG de repos ; épreuve d'effort de dépistage si facteurs de risque associés ou diabète depuis plus de 20 ans ;
  - dépistage des infections urinaires et traitement ;
  - obtenir des glycémies optimales pour la grossesse et en préconceptionnel :
    - objectifs glycémiques : à jeun ≤ 0,95 g/l, postprandial ≤ 1,20 g/l ;
    - diététique : fractionnement de l'alimentation en 3 repas et 3 collations, privilégier les glucides à faible index glycémique et les fibres ;
    - insulinothérapie basal-bolus voire pompe à insuline sous-cutanée pour une stricte normoglycémie ;
    - renforcement de l'autosurveillance glycémique (avant et 2 heures après les repas) et surveillance urinaire pour la recherche de la cétonurie ;
  - antidiabétiques oraux contre-indiqués, donc arrêt avant la grossesse et mise sous régime et insulinothérapie en cas d'échec du régime seul ; **O**
  - dosage de l'HbA1c avant la grossesse (objectif : HbA1c ≤ 6,5 %).
- Contre-indication formelle à la grossesse : **O**
  - coronaropathie patente ;
  - rétinopathie évolutive (grossesse après traitement) ;
  - néphropathie avancée avec insuffisance rénale et HTA sévère.

Grossesse chez une femme diabétique connue

- Équilibre glycémique :
  - autosurveillance 6 fois par jour minimum, avant et 2 heures après les repas ;
  - objectifs : à jeun ≤ 0,95 g/l ; en postprandial ≤ 1,20 g/l ;
  - dosage de la fructosamine mensuel et/ou HbA1c tous les 2 mois ;
  - consultation tous les 15 jours avec le diabétologue ;
  - risque augmenté d'hypoglycémies pendant le premier trimestre, et de cétose pendant la grossesse ; **O**
  - dépistage des signes indirects de mauvais contrôle : hydramnios, prise de poids ;
  - dépistage des complications (HTA, menace d'accouchement prématuré, hypotrophie).
- En cas de menace d'accouchement prématuré : attention aux β-mimétiques (hyperglycémiants et lypolytiques) ; préférer les antagonistes calciques (Loxen®).
- Complications spécifiques du diabète pendant la grossesse et leurs traitements (*tableau 17.1*) :
  - rétinopathie :
    - traitée et stabilisée avant la grossesse ; **O**
    - deux fonds d'œil pendant la grossesse, à 6 et 8 mois ;
    - ± angiographie ;
    - ± laser, si nécessaire ;

Fiche **Dernier tour**

– fonction rénale : créatininémie et albuminurie mensuelle ;
– infection urinaire : ECBU mensuel ;
– surveillance étroite de l'HTA : prise de la tension artérielle à chaque consultation.
■ Surveillance fœtale (*tableau 17.I*) :
– clinique (macrosomie) ;
– échographique, standard avec recherche de macrosomie, RCIU, hypertrophie septale, hydramnios ; 0
– monitoring du RCF à partir de 34 SA 2 à 3 fois par semaine.

Accouchement et *post-partum* chez une femme diabétique connue

■ À partir de 38 SA : maturation ± déclenchement, dans un environnement pédiatrique adapté.
■ Césarienne de principe si poids > 4 000 g ou circonférence abdominale > 36 cm.
■ Insuline IVSE et perfusion de sérum glucosé.
■ Surveillance capillaire horaire de la glycémie pour ajustement des doses d'insuline et du débit de sérum glucosé.
■ Après l'accouchement, poursuite de l'insulinothérapie chez la mère en cas de diabète de type 1 ou en cas d'allaitement chez la mère diabétique de type 2 (en divisant dans ce dernier cas les doses d'insuline par 2 par rapport aux doses de pendant la grossese).
■ Allaitement :
– encouragé (lutte contre le risque d'hypoglycémie) ;
– chez une diabétique de type 2 : antidiabétiques oraux contre-indiqués, donc poursuivre l'insulinothérapie, sinon reprendre les antidiabétiques oraux.
■ Contraception par progestatifs jusqu'au retour de couches.
■ Surveillance glycémique rapprochée jusqu'au retour à une alimentation normale.
■ Nouveau-né (*tableau 17.I*) :
– risque d'hypoglycémie jusqu'à 7 jours de vie : prévention par injection de glucagon en intramusculaire à la naissance, la mise au sein ou au biberon dès la naissance et toutes les 3 heures, la surveillance de la glycémie toutes les 2 heures pendant 24 heures ; 0
– recherche d'hypocalcémie à J0 et J5 ;
– recherche de signes de détresse respiratoire aiguë, de polyglobulie, d'hyperbilirubinémie ;
– en cas de macrosomie : échographie cardiaque à la recherche d'un bourrelet septal. 0

Tableau 17-I. Complications de la grossesse chez une femme diabétique

Sur le diabète	Hypoglycémies (1er trimestre ++) Acidocétose Apparition/aggravation d'une rétinopathie Apparition/aggravation d'une néphropathie
Chez la mère	Hypertension artérielle Pré-éclampsie Infections urinaires Menace d'accouchement prématuré, prématurité Césarienne

(*Suite*)

Fiche **Dernier tour**

Tableau 17-I. Suite

Chez le fœtus ou l'enfant	Fausses couches, mort fœtale *in utero* Malformations Macrosomie RCIU, hypotrophie Prématurité Troubles métaboliques : – hypoglycémies néonatales – hyperglycémie – hyperbilirubinémie – hypocalcémie – polyglobulie Dystocie des épaules Détresse respiratoire aiguë Diabète de type 2, obésité

Diabète gestationnel

■ *Définition* : Trouble de la tolérance glucidique de gravité variable, survenant ou diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse, quel que soit le traitement nécessaire et quelle que soit son évolution après l'accouchement.

■ Intérêt de santé publique : dépistage d'une population à risque de diabète de type 2.

■ Prévalence : 3 % à 6 % de toutes les grossesses en France.

■ Conséquences à court terme :
- pour la mère : HTA gravidique, sensibilité aux infections ;
- pour le fœtus ou le nouveau-né : macrosomie, hydramnios, mort *in utero* (très rare), dystocie des épaules avec risque de traumatismes fœtaux (mort *per-partum*, paralysie du plexus brachial, fracture de l'humérus…), détresse respiratoire et complications métaboliques néonatales (hypoglycémie et hyperbilirubinémie, en particulier) ;
- conséquences obstétricales : césarienne ;
- pas de risque plus élevé de malformation congénitale (apparition du diabète gestationnel à la fin du deuxième trimestre de grossesse).

■ Conséquences à long terme :
- pour la mère : risque de diabète et risque de diabète gestationnel en cas de grossesse ultérieure ;
- pour l'enfant : risque d'obésité, d'HTA, de diabète.

■ Dépistage et diagnostic :
- absence d'essai randomisé sur la stratégie du dépistage et pas de consensus sur le test ;
- recommandations françaises fondées sur le test simplifié de O'Sullivan ± HGPO :
  - dépistage systématique universel à 24-28 SA (voir *fig. 17-1*) ;
  - dépistage précoce (premier trimestre) en cas de facteurs de risque (voir *fig. 17-2*) : obésité, antécédent familial de diabète de type 2, âge > 35 ans, antécédent de mort *in utero*, de malformations, antécédent de diabète gestationnel et/ou de macrosomie, antécédents obstétricaux de pré-éclampsie, glycémie élevée sous pilule, glycosurie, origine ethnique (peau noire, origine américaine).

■ Traitement à débuter dès le diagnostic effectué (l'efficacité du traitement dépend de sa précocité).

■ Objectifs glycémiques :
- à jeun ≤ 0,9 g/l ;
- 2 heures après un repas : ≤ 1,2 g/l.

■ Mesures hygiéno-diététiques :
- toujours prescrites, suffisantes le plus souvent ;
- mesures diététiques : **0**
  - alimentation fractionnée à 1 800 kcal par jour avec 3 repas et 3 collations ;

Fiche Dernier tour

- 50 % de glucides en favorisant les glucides à faible index glycémique et les fibres ;
- évaluation après 8 jours de l'efficacité des mesures diététiques ;
- autosurveillance glycémique quotidienne avant et 2 heures après les repas ;

– activité physique : en l'absence de contre-indication obstétricale et compatible avec la grossesse.

■ Insulinothérapie :

– prescrite en cas d'échec des mesures hygiéno-diététiques seules, ou d'emblée si la glycémie à jeun est supérieure à 1,30 g/l ;
– avec maintien des règles hygiéno-diététiques ;
– en général : insuline ultrarapide à chaque repas, pour limiter les augmentations glycémiques prandiales, et insuline ordinaire si glycémie à jeun élevée.

■ Surveillance de la grossesse :

– autosurveillance : glycémies capillaires avant et 2 heures après chaque repas, surveillance urinaire de la cétonurie (la présence d'une cétonurie fréquente doit faire élargir la ration énergétique) ;
– consultation de diabétologie tous les 15 jours pour adapter le traitement, avec mesure de la tension artérielle ;
– surveillance échographique : comme pour les grossesses des diabétiques ;
– surveillance obstétricale :
- sans particularité si les objectifs glycémiques sont atteints ;
- rapprochée en cas de mauvais contrôle glycémique ou de suspicion de macrosomie, d'hydramnios ;
- identique à celle de toute grossesse compliquée en cas de complication (menace d'accouchement prématuré, HTA).

■ Accouchement :

– pas de modification des conduites obstétricales si diabète équilibré et en l'absence de complications ; O
– accouchement avant terme non justifié, sauf si complications (pré-éclampsie, RCIU, souffrance fœtale), à discuter au cas par cas ;
– césarienne si risque de dystocie des épaules ou d'élongation du plexus brachial, si estimation pondérale fœtale > 4 kg ou circonférence abdominale > 36 cm ;
– surveillance régulière de la glycémie maternelle, perfusion de sérum glucosé et insulinothérapie IVSE pour strict normoglycémie pendant l'accouchement.

■ Prise en charge du nouveau-né :

– risque d'hypoglycémie :
- surveillance glycémique renforcée pendant 24 heures : glycémie capillaire à 1 heure de vie, renouvelée toutes les 2 heures ;
- objectif : > 0,40 g/l ;
- mise au sein ou au biberon dès la naissance et toutes les 3 heures ;

– en cas d'hypoglycémie : administrer une solution sucrée de maltodextrine *per os* avec un biberon de lait ;
– si hypoglycémies récidivantes : transfert de l'enfant en unité de néonatologie, avec administration parentérale d'apports glucidiques éventuellement associés à du glucagon.

■ Prise en charge de la mère après l'accouchement :

– contraception : les œstroprogestatifs ne sont pas contre-indiqués ;
– allaitement : pas de contre-indication ; au contraire, l'allaitement favorise le retour à l'euglycémie ;
– surveillance au décours :
- à distance de l'accouchement : contrôle de la tolérance au glucose par glycémie à jeun ± HGPO à 75 g de glucose 3 à 6 mois après l'accouchement, puis tous les 12-24 mois ;
- éducation nutritionnelle de la mère et de l'enfant. O

This page intentionally left blank

ITEM 206

Hypoglycémie

	Tour 1	Tour 2	Tour 3	Dernier tour
Date				

OBJECTIFS

- Diagnostiquer une hypoglycémie.
- Identifier les situations d'urgence et planifier leur prise en charge.

LIENS TRANSVERSAUX

Orientation diagnostique et clinique

ITEM 17 Principales complications de la grossesse.

ITEM 59 La personne âgée malade : particularités sémiologiques, psychologiques et thérapeutiques.

ITEM 63 Confusion, dépression, démences chez le sujet âge.

ITEM 110 Besoins nutritionnels et apports alimentaires de l'adulte. Évaluation de l'état nutritionnel. Dénutrition.

ITEM 190 Convulsions chez le nourrisson et chez l'enfant.

ITEM 199 État confusionnel et trouble de conscience.

ITEM 209 Malaise, perte de connaissance, crise comitiale chez l'adulte.

Complications

ITEM 230 Coma non traumatique.

Diagnostic étiologique

ITEM 4 Évaluation des examens complémentaires dans la démarche médicale.

ITEM 21 Prématurité et retard de croissance intra-utérin.

ITEM 45 Addiction et conduites dopantes.

ITEM 116 Pathologies auto-immunes.

ITEM 144 Cancer de l'enfant.

ITEM 155 Tumeurs du pancréas.

ITEM 171 Recherche d'un terrain à risque et adaptation thérapeutique. Interactions médicamenteuses.

ITEM 174 Prescription et surveillance des anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens.

ITEM 181 Iatrogénie. Diagnostic et prévention.

ITEM 220 Adénome hypophysaire.

ITEM 228 Cirrhose et complications.

ITEM 233 Diabète sucré de type 1 et 2 de l'enfant et de l'adulte. Complications.

ITEM 253 Insuffisance rénale chronique.

ITEM 255 Insuffisance surrénale.

Traitement

 La relation médecin-malade. L'annonce d'une maladie grave. La formation du patient atteint de maladie chronique. La personnalisation de la prise en charge médicale.



Sujets tombés aux concours de l'Internat et aux ECN : 1995, 1996, 1998, 2001, 2003, 2005, 2008

- 1995 :
  1) Malaise avec confusion et convulsions chez l'alcoolique.
  2) Chez ce malade, quelles sont les grandes orientations diagnostiques que vous évoquez ? [*Hypoglycémie, crise convulsive, coma traumatique, causes liées à l'alcool, hémorragie méningée, infections, intoxications, troubles hydroéléctrolytiques*.]

- 1996 (sud, dossier 5) :

  Patient de 65 ans, HTA, diabète non insulinodépendant équilibré par Daonil® (glibenclamide) et asthme ancien non traité, sous Nifluril® (morniflumate) depuis une semaine en raison d'une poussée inflammatoire sur arthrose. Admission en urgence dans un tableau de confusion avec un examen neurologique normal par ailleurs, tension artérielle à 21/10, pli cutané, bradycardie sinusale de fréquence 45 minutes, radiographie thoracique normale.

  Le bilan biologique montre : urée : 1 g/l ; créatinine : 30 mg/l ; natrémie : 135 mEq/l ; kaliémie : 5,7 mEq/l ; glycémie : 0,40 g/l. Il n'y a ni sucre ni acétone dans les urines.
  1) Sachant qu'un bilan datant d'un an était normal chez ce patient, précisez le scénario le plus probable qui le conduit aux urgences.
  2) Indiquez les mesures thérapeutiques schématiques que vous prenez chez ce patient à son entrée. [*Resucrage parentéral prolongé avec G30 et G10 en continu car risque d'hypoglycémie prolongé sous glibenclamide avec débit à adapter à la glycémie capillaire*.]

- 1996 (sud, dossier 10) :

  Mme D. 50 ans, douleurs abdominales et vomissements depuis 24 heures survenant dans un contexte fébrile (température : 39 °C). Dans les antécédents : tuberculose pulmonaire à 18 ans. Notion d'amaigrissement de 10 kg en quelques mois avec asthénie croissante. TA à 80/60 mm Hg ; coloration brune des plis de flexion des coudes et des genoux. Examens biologiques :
  - ionogramme sanguin : Na^+ : 120 mmol/l ; K^+ : 5,4 mmol/l ; pH : 7,3 ; RA : 15 mmol/l ; créatinine : 140 µmol/l ; glycémie : 3 mmol/l ; protides : 85 g/l ;
  - ionogramme urinaire : Na^+ : 60 mmol/24 heures ; K^+ : 5 mmol/24 heures ;
  - ECBU positif à *E. coli* : 10^5/ml ; leucocytes altérés : 10^5/ml ;
  - radiographie du thorax : séquelles de tuberculose au niveau du lobe supérieur droit.
  1) Quel diagnostic évoquez-vous ? [*Insuffisance surrénale aiguë sur insuffisance surrénale lente d'origine probablement tuberculeuse et décompensée par une pyélonéphrite*.]
  2) Quels sont les arguments cliniques et biologiques décrits dans l'observation en faveur du diagnostic ? [*Antécédent de tuberculose pulmonaire, signes d'insuffisance surrénale lente avec amaigrissement, asthénie, mélanodermie, signes d'insuffisance surrénale aiguë avec fièvre, douleurs abdominales, vomissements, hypotension et, biologiquement, hyponatrémie de déplétion avec natriurèse élevée, hyperkaliémie avec kaliurèse basse, acidose métabolique non compensée, déshydratation extracellulaire et hypoglycémie*.]
  3) Comment confirmez-vous ce diagnostic ?
  4) Quel traitement doit être instauré en urgence ? Préciser les modalités de prescription.
  5) Quel traitement faut-il envisager à distance ?
  6) Quels sont les conseils à donner au patient ?

- 1998 :

  Monsieur R., 41 ans, état fébrile, polyalgique, sueurs, céphalées et vomissements depuis 2 jours, survenus 2 semaines après un séjour d'un mois au Sénégal. Pensant à un paludisme, le médecin traitant a demandé :
  - un hémogramme : GB : 11,5 giga/l ; PN 70 % ; Hb : 9,2 g/dl ; plaquettes : 58 giga/l ;
  - un frottis sanguin : trophozoïtes de *Plasmodium falciparum* ; parasitémie à 0,7 %.

  Vous constatez une obnubilation. Le malade est hospitalisé.
  1) Quel(s) autre(s) examen(s) biologique(s) demandez-vous en urgence pour surveiller cet accès palustre ? [*Goutte épaisse, bilan rénal, bilan hépatique, glycémie, hémostase, groupe Rhésus RAI et gaz du sang*.]
  2) Quel traitement instaurez-vous ? Par quelle voie ? Et quelle posologie ?
  3) Quels sont les éléments paracliniques de surveillance du traitement ?

- 2001 :

  Voir ITEM 233.

- 2003 :

  M. R., 27 ans, pas d'antécédent particulier, travaille dans une société informatique, sport régulier, pas de tabac et pas de consommation alcoolique exagérée. À l'occasion d'une visite de médecine du travail 5 mois auparavant : PA à 110/60. Il a maigri de 8 kg dans les derniers mois, est asthénique.

Depuis une semaine, diarrhée et nausées, ce qui conduit à pratiquer des examens complémentaires donnant les résultats suivants : Na : 126 mmol/l; K : 5,1 mmol/l; créat. : 105 µmol/l.
À l'examen, il mesure 1,76 m, pèse 64 kg. Sa PA est de 100/50, son pouls de 70/minute. Il est en bon état général. Son abdomen est souple, indolore. Lorsqu'on l'interroge sur sa « bonne mine », il explique qu'il était aux sports d'hiver 3 semaines auparavant. D'ailleurs, à ce propos, il signale qu'il était exténué le soir et de temps en temps à « court de souffle » lorsqu'il faisait un effort en altitude. On est tout de même étonné par son bronzage non seulement au niveau du visage mais de tout le corps, bronzage qu'il a conservé depuis l'été précédent.

1) Quel diagnostic est envisagé chez ce patient? En quoi l'interrogatoire, l'examen clinique, les examens biologiques simples de l'observation confirment-ils ce diagnostic?

- 2005 :
  Voir ITEM 255.
- 2008 :
  Voir ITEM 319.

CONSENSUS



- Aucune conférence de consensus n'existe à ce jour sur ce thème.

POUR COMPRENDRE…

- L'hypoglycémie se définit par une baisse de la glycémie en dessous de 0,55 g/l [3 mmol/l] s'accompagnant généralement de signes de neuroglycopénie, qui se corrigent lors de la normalisation de la glycémie.
- La régulation glycémique normale met en jeu l'insuline et les hormones de la contre-régulation : glucagon, adrénaline, hormone de croissance, cortisol et somatostatine.
- Les hypoglycémies sont la conséquence :
  - d'un défaut de sécrétion de glucose : déficit hormonal, enzymatique, en substrat, toxique ou par maladie hépatique;
  - ou d'une hyperutilisation du glucose (insulinome, insuline exogène, traitement insulinosécréteur, anticorps anti-récepteurs à l'insuline, génétique, cachexie, tumeurs sécrétrices d'IGF-2).
- En cas d'hypoglycémie sévère avec hyperinsulinémie, la souffrance cérébrale peut aller jusqu'au coma (en l'absence d'hyperinsulinémie, le cerveau peut utiliser d'autres substrats énergétiques : le glycogène hépatique, le glucose dérivé des protéines et les corps cétoniques dérivés des acides gras).
- Symptômes et glycémie basse doivent être simultanés : une glycémie basse isolée ne suffit pas pour le diagnostic.
- On distingue deux types de patients :
  - diabétiques (en moyenne, deux hypoglycémies modérées par semaine chez le diabétique de type 1 avec objectif de strict normoglycémie);
  - non diabétiques, chez qui il existe deux types d'hypoglycémies :
    - fonctionnelles;
    - organiques.

- Il existe deux catégories de symptômes :
  - neurovégétatifs (stimulation du système nerveux autonome) ;
  - neuroglycopéniques (souffrance du système nerveux central).
- Trois critères cliniques chez les non diabétiques définissent la triade de Whipple :
  - constatations simultanées :
    - de signes de neuroglycopénie ;
    - d'une glycémie basse ;
  - correction des symptômes lors de la normalisation de la glycémie.
- Les causes sont multiples et l'interrogatoire est capital pour l'orientation étiologique : patient diabétique ou non, traitement hypoglycémiant, survenue à jeun avec tableau neuroglycopénique (orientant vers une cause organique) ou en postprandial (orientant vers une cause fonctionnelle), intoxication.

« *Chez tout patient présentant des troubles de la conscience, mesurer immédiatement la glycémie.* »
« *Chez les diabétiques, tout malaise est une hypoglycémie jusqu'à preuve du contraire.* »

I. PHYSIOPATHOLOGIE

A. Régulation glycémique normale

1. Événements hormonaux déclenchés par une baisse progressive de la glycémie

(*Fig. 206-1*)

- Inhibition de la sécrétion d'*insuline* (lorsque la glycémie est autour de 0,8 g/l), d'où :
  - diminution de l'utilisation périphérique de glucose ;
  - levée du frein sur la néoglucogenèse hépatique.
- Sécrétion de *glucagon* par les cellules α du pancréas (lorsque la glycémie est antour de 0,65 g/l) ; le glucagon est la plus importante des hormones de la « contre-régulation » *via* la stimulation de la production hépatique de glucose par l'activation de la glycogénolyse et de la néoglucogenèse.
- Sécrétion d'*adrénaline* pour des niveaux comparables de glycémie (aux alentours de 0,6 g/l) :
  - rôle négligeable par rapport à celui du glucagon (son rôle est important lorsque le glucagon est absent : pancréatectomie) ;
  - effet de l'adrénaline sur la glycémie :
    - stimulation de la glycogénolyse ;
    - surtout, augmentation des substrats de la néoglucogenèse.
- Autres hormones de contre-régulation à l'hypoglycémie :
  - l'*hormone de croissance* (GH), dont l'augmentation est observée dès que la glycémie descend en dessous de 0,65 g/l ;

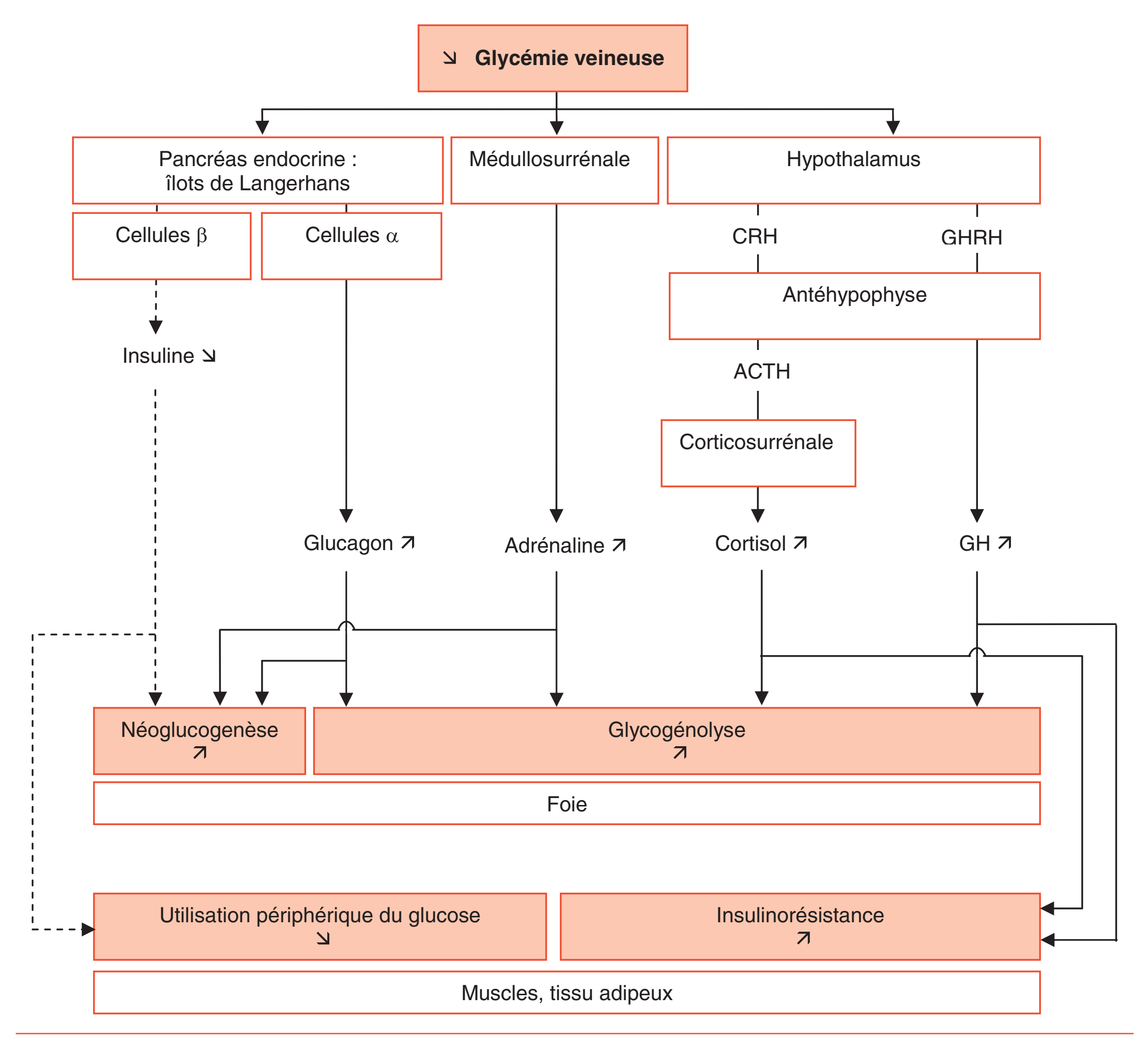


Fig. 206-1. Mécanismes de régulation en cas d'hypoglycémie.

– le *cortisol*, dont la sécrétion est observée aux alentours de 0,55 g/l;
– le rôle de ces deux hormones est négligeable lors de l'hypoglycémie aiguë;
– en revanche, elles participent à la régulation lors des hypoglycémies prolongées;
– leur action passe par une diminution de l'utilisation périphérique du glucose et une augmentation de la production hépatique de glucose.

2. Événements adaptatifs en cas d'hypoglycémie

■ Lors de la baisse prolongée de la glycémie, l'organisme, en particulier le cerveau, fait appel à d'autres substrats énergétiques *via* la diminution de l'insulinémie et l'augmentation de l'adrénalinémie; en particulier, les acides gras libres vont pouvoir être transformés en corps cétoniques dans le foie en cas de diminution du rapport insulinémie/glucagonémie.

■ En cas d'hypoglycémie par hyperinsulinémie (insulinome ou apport factice ou excessif d'insuline), l'utilisation d'acides gras libres ne sera pas possible, ce qui explique une souffrance neurologique induite par l'hypoglycémie plus prononcée.

B. Hypoglycémies fonctionnelles ou réactives, ou syndrome postprandial idiopathique

- Les hypoglycémies réactives surviennent 2 à 5 heures après un repas riche en glucides à index glycémique élevé.
- Les symptômes sont essentiellement neurovégétatifs, le plus souvent dans un contexte psychologique particulier ou après une chirurgie bariatrique de type *by-pass* gastrique.

- De nombreux mécanismes ont été suggérés : diminution de la sensibilité au glucagon, défaut de sécrétion du glucagon, augmentation de la sensibilité à l'insuline, réponse insulinique excessive à un repas riche en glucides à index glycémique élevé.

C. Hypoglycémies organiques

- Les hypoglycémies organiques surviennent à jeun : le matin ou lorsqu'un repas est retardé ou sauté ou après un exercice musculaire.
- Ses manifestations sont sévères : signes neuroglycopéniques et neurovégétatifs.

- Hypoglycémie par sécrétion inappropriée d'insuline :
  - secondaire à des médicaments ITEM 370 ou à une tumeur pancréatique (l'insulinome est la tumeur endocrine du pancréas la plus fréquente) ;
  - plus rarement :
    - par défaut de sécrétion de l'une des hormones de la contre-régulation, en particulier de la GH ou du cortisol ITEM 342 ;
    - par déficit de néoglucogenèse (insuffisance hépatique ou rénale sévère) ITEM 136 ;
    - par défaut de substrat (cachexie) ITEM 334.
- Hypoglycémie par hyperconsommation de glucose (mésenchymome).

D. Hypoglycémies chez les diabétiques traités

O
- Les hypoglycémies ne s'observent que chez les diabétiques traités par *insuline*, *sulfonylurées* (sulfamides hypoglycémiants : glibenclamide, gliclazide, glimépiride, glipizide…) ou *glinide* (répaglinide).
- La metformine, les inhibiteurs des α-glucosidases intestinales (acarbose) et les thiazolidinediones ne sont jamais directement la cause d'une hypoglycémie chez le diabétique.
- Mécanisme mettant en jeu un excès absolu ou relatif d'insuline par rapport à un taux de glycémie donné :
  - le premier moyen de défense contre l'hypoglycémie n'existe pas chez le patient diabétique : le taux d'insuline reste élevé puisqu'il s'agit d'un apport exogène d'insuline ou d'une sécrétion endogène d'insuline en excès par stimulation des cellules β par un agent exogène (sulfamide hypoglycémiant, le plus souvent) ;

– la deuxième ligne de défense est la régulation de sécrétion du glucagon, qui est altérée avec le diabète ;
– enfin, la dernière voie de contre-régulation est également altérée chez les diabétiques, d'autant plus que le diabète est ancien, avec retard et diminution de la réponse catécholaminergique.

II. SIGNES CLINIQUES

A. Symptômes neurovégétatifs

■ Survenue lorsque la glycémie est aux alentours de 0,55 g/l [3 mmol/l].

■ Résultat de l'activation du système nerveux autonome *via* la stimulation de centres hypothalamiques sensibles à l'hypoglycémie (symptômes cholinergiques et adrénergiques).

■ Symptômes aspécifiques :
– sueurs ;
– tremblements ;
– anxiété ;
– fatigue ;
– faim ;
– nervosité ;
– pâleur ;
– palpitations ;
– nausées ;
– sensation de chaleur ;
– voire, parfois, angor chez les coronariens.

B. Symptômes neuroglycopéniques

■ Apparition pour des glycémies inférieures à 0,5 g/l [2,8 mmol/l].

■ Résultat de la souffrance du système nerveux central, en particulier du cortex.

■ Les symptômes le plus fréquemment observés sont :
– faim brutale ;
– flou visuel ;
– difficulté de concentration ou d'élocution ;
– confusion ;
– troubles de l'humeur ;
– état pseudo-ébrieux, agitation, hallucination… ;
– symptômes déficitaires neurologiques transitoires (troubles moteurs avec tremblements, hémiparésie, diplopie, troubles sensitifs à type de paresthésies, aphasie, crises convulsives focales ou généralisées, voire coma de profondeur variable, souvent agité avec des sueurs profuses, des signes d'irritation pyramidale, et hypothermie) ITEMS 8, 43, 45.

■ Ces signes sont multiples, mais généralement similaires d'un épisode à l'autre chez un même patient.

III. SIGNES BIOLOGIQUES

A. Confirmation diagnostique : glycémie veineuse

0 La glycémie veineuse affirme le diagnostic : glycémie < 0,55 g/l [3 mmol/l].

B. Orientation étiologique

1. Insulinémie, peptide C et proinsulinémie

- Ils doivent être mesurés de façon concomitante de l'hypoglycémie, ce qui nécessite souvent la réalisation d'une épreuve de jeûne pour tenter de déclencher cette hypoglycémie en milieu hospitalier.
- Attention aux insulinémies « normales » (dans la normalité du laboratoire), car l'interprétation doit se faire avec la glycémie (insulinémie non freinée par rapport à la glycémie basse).
- Dans ce contexte, intérêt :
  - du rapport insulinémie/glycémie ;
  - de l'indice de Turner :
    - = Insulinémie [mU/l] × 100/(Glycémie [mg/dl] – 30) ;
    - valeur normale : < 30 ;
    - sujet obèse : < 100 ;
    - insulinome : > 150.

2. Épreuve de jeûne

- Jeûne de 72 heures, en milieu hospitalier dans des conditions standardisées, avec dosages sanguins de glycémie, insulinémie, proinsulinémie et peptide C très réguliers et glycémie capillaire toutes les 2 heures ou en présence de symptômes.
- Toute hypoglycémie capillaire doit être confirmée en veineux.
- Arrêt de l'épreuve si glycémie < 0,3 g/l ou signes neuropsychiques graves : resucrage immédiat après les prélèvements, à l'arrêt de l'épreuve.
- À réaliser après avoir vérifié l'absence d'insuffisance surrénale par un test au
0 Synacthène® immédiat.

3. Épreuve d'hypoglycémie insulinique

Devant une suspicion d'insulinome ou de prise factice de sulfamides hypoglycémiants, elle est parfois une alternative à l'épreuve de jeûne (en cas de sécrétion inappropriée d'insuline, il n'y a pas de freinage du peptide C, normalement observé en présence de l'insuline exogène).

4. Repas test

- Il peut avoir une valeur indicative en cas de patients décrivant des hypoglycémies exclusivement postprandiales.
- Le repas test est constitué par des aliments générant habituellement les malaises chez le patient ou un petit déjeuner riche en glucides à fort index glycémique pour reproduire un malaise et mettre en évidence un hyperinsulinisme réactionnel et, consécutivement, une hypoglycémie plus ou moins tardive.

- Le test est réalisé pendant 5 heures avec mesure toutes les 30 minutes de la glycémie, insulinémie, peptide C et proinsulinémie.
- Il ne permet pas d'établir le diagnostic, car il n'existe pas de valeur seuil recommandée.
- L'HGPO n'a aujourd'hui plus d'indication dans ce contexte.

5. Biologie endocrinienne

- Recherche d'une insuffisance surrénale :
  - mesure de la cortisolémie à 8 h :
    - diagnostic affirmé si cortisolémie < 8 µg/dl ;
    - diagnostic exclu si cortisolémie > 16 µg/dl ;
  - test au Synacthène® :
    - mesure de la cortisolémie avant injection de 0,25 mg de Synacthène® puis 30 et 60 minutes après l'injection ;
    - insuffisance surrénale si la cortisolémie après injection reste inférieure à 20 µg/dl ;
  - mesure de l'ACTH pour savoir si l'insuffisance cortisolique est :
    - d'origine haute (corticotrope : ACTH effondrée) ;
    - ou d'origine basse (surrénalienne : ACTH élevée).
- Recherche d'une hypothyroïdie sévère : TSHus ;
- Recherche d'un déficit en GH et d'une insuffisance antéhypophysaire : dosage de l'IGF-1, 3 points de GH, FSH, LH, œstradiol, testostérone, PRL, TSH, ACTH ;

6. Biologie standard

Pour éliminer un contexte particulier :

- insuffisance rénale (créatininémie) ;
- insuffisance hépatocellulaire (ASAT, ALAT, gamma-GT, TP, facteurs de la coagulation, albuminémie) ;
- dénutrition sévère : préalbuminémie, albuminémie, protidémie et RBP.

IV. TRAITEMENT

Il s'agit d'une urgence médicale car le pronostic vital est potentiellement en jeu. **O**

A. Traitement symptomatique

1. En l'absence de trouble de la conscience et de trouble digestif

Apport sucré *per os* de 15 g de glucides (3 morceaux de sucre, un verre de jus de fruits…).

2. Devant des troubles de la conscience et/ou digestifs

- Resucrage en urgence :
  - sérum glucosé 30 %, 1 à 4 ampoules de 20 ml IVD ;
  - ou, si agitation ou absence de voie veineuse périphérique disponible : glucagon (Glucagen®) 1 ampoule de 1 mg en intramusculaire ou sous-cutanée, sauf chez le diabétique non insulinodépendant.

- Si malaise en milieu hospitalier : prélèvements biologiques étiologiques avant le resucrage.
- Prévention des récidives :
  – perfusion de glucosé 10 %, 1 litre en 4 heures puis 1 litre en 12 heures, pour maintenir une glycémie entre 1 et 2 g/l ;
  – relais *per os* dès que possible.
- Surveillance : glycémie capillaire horaire pendant 4 heures puis toutes les 4 heures pendant 20 heures.

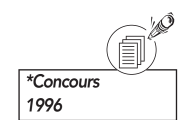
3. En cas de coma prolongé

- Maintenir la glycémie capillaire autour de 2 g avec une perfusion de glucosé 10 %.
- Lutter contre l'œdème cérébral avec hydrocortisone 100 mg toutes les 4 heures ± mannitol.

B. Traitement étiologique

Il est à adapter à l'étiologie retrouvée : voir ci-après.

V. HYPOGLYCÉMIE ORGANIQUE



A. Hypoglycémies endocriniennes

- L'*insuffisance corticotrope* (surtout si elle est associée à une insuffisance somatotrope) ou l'*insuffisance surrénale primitive** peuvent s'accompagner d'une glycémie basse et de malaise en cas de jeûne prolongé ITEM 342.
- Diagnostic évoqué par le tableau clinique (hypotension, déshydratation, troubles digestifs) et biologique (hyponatrémie, hyperkaliémie).
- Confirmation du diagnostic par dosage de la cortisolémie et test au Synacthène immédiat® (respectivement abaissé et négatif).

0

- Ce diagnostic est à éliminer avant la réalisation de toute épreuve de jeûne.

- Rarement, une hypothyroïdie profonde peut donner des hypoglycémies : diagnostic par dosage de la TSHus.

B. Insulinome

1. Contexte

- Terrain :
  – adulte de 30 à 60 ans (mais survenue possible à tout âge) ;
  – 60 % de femmes.
- Circonstances de découverte :
  – hypoglycémie par sécrétion inappropriée d'insuline ;
  – bilan de polyendocrinopathie multiple de type 1 ;
  – incidentalome pancréatique.
- Cliniquement :
  – prise de poids récente (collations fréquentes pour éviter les malaises) ;

– manifestations neuroglycopéniques sévères, à jeun, le matin ou à distance d'un repas (> 5 heures) et/ou lors d'un effort physique et/ou après le repas ; triade de Whipple ;
– disparition des symptômes rapide après resucrage ;
– le plus souvent, l'entourage décrit mieux les symptômes du malaise que le patient qui est trop confus pendant les malaises pour les décrire ;
– rarement : signes neurovégétatifs (car hypoglycémies répétées, donc abaissement du seuil de stimulation du système nerveux autonome) ;
– pas de cause évidente (traitement, alcool, pathologies associées…).

2. Épidémiologie

- Incidence faible : 1 cas pour 250 000 habitants par an.
- Tumeur endocrine du pancréas la plus fréquente.
- Dans 10 % des cas : contexte de NEM1.
- Typiquement, insulinome isolé, bénin et petit (< 1,5 cm de diamètre).
- Rarement : malin (< 10 %) et métastatique (rare).

3. Diagnostic positif

a) Diagnostic biologique

- Mise en évidence concomitante d'une hypoglycémie et d'une sécrétion inappropriée d'insuline : O
  – glycémie à jeun < 0,45 g/l ;
  – insulinémie > 3 mUI/l (seuil variable selon les méthodes de dosage) ;
  – peptide C > 0,6 ng/ml ;
  – proinsuline > 5 pmol/l.

- Souvent, nécessité d'une épreuve de jeûne pour provoquer l'hypoglycémie (l'hypoglycémie survient dans les 24 premières heures dans les trois quarts des cas).

b) Diagnostic morphologique (localisation de l'insulinome)

- Écho-endoscopie : examen de choix pour la localisation, surtout pour les insulinomes du corps et de la tête du pancréas.
- IRM et scanner pancréatique en coupes fines (sensibilité et spécificité meilleures pour l'IRM) : l'insulinome présente typiquement un hyposignal T1 avec rehaussement en T2 (hypervascularisation).
- Scintigraphie aux analogues de la somatostatine (Octréoscan) : il confirme le caractère fonctionnel de la tumeur, recherche d'autres localisations.



4. Recherche d'une NEM1 si le diagnostic est confirmé

- Recherche génétique d'une mutation du gène de la ménine. O
- Recherche d'une hyperparathyroïdie, d'anomalies hypophysaire ou surrénalienne si positif.

5. Traitement

- Il est fonction de la localisation de la tumeur et de la présence ou non de métastases.

- Chirurgical, si possible :
  - pancréatectomie la plus limitée possible, avec guérison au décours si tumeur unique, superficielle et localisée ;
  - type de chirurgie (fonction de la tumeur) : si tumeur céphalique, traitement par duodéno-pancréatectomie céphalique nécessaire.
- Traitement médicamenteux :
  - si l'insulinome n'est pas localisé ou métastase inextirpable ;
  - traitement par diazoxide (inhibition de la libération des granules de sécrétion d'insuline) ou analogues de la somatostatine.

6. Pronostic

- Le traitement chirurgical de la tumeur assure la guérison, en général définitive en cas de tumeur bénigne.
- L'incidence cumulée de la récidive postopératoire à 20 ans est de 8 % (7 % en cas de tumeur isolée bénigne, 21 % en cas de NEM1).
- En cas d'insulinome malin métastasé, le taux de récidive est de 60 % environ après 3 ans et la survie après réintervention pour récidive tumorale est de 1 à 4 ans.

7. Diagnostic différentiel : autres causes d'hypoglycémies organiques

Deux diagnostics dominent le diagnostic différentiel : prise cachée d'insuline ou prise cachée de sulfonylurées.

C. Hypoglycémies factices

- *Définition :* Hypoglycémie secondaire à la prise inavouée d'insuline ou de sulfamides hypoglycémiants.
- Tableau évocateur : personnel médical ou paramédical ou ayant un proche diabétique.
- Diagnostic :
  - symptômes cliniques de neuroglycopénie ;
  - biologiquement :
    - en cas de prise d'insuline : au moment de l'hypoglycémie, peptide C effondré et insulinémie élevée ;
    - en cas de prise de sulfamides : recherche de sulfamides dans le sang ou les urines.
- Le traitement est psychiatrique.

D. Hyperplasie pancréatique de l'adulte, ou nésidioblastose

- *Définition* : Elle est histologique, avec présence d'îlots de Langerhans ectopiques autour des canaux pancréatiques et hypertrophie de certains îlots.
- Épidémiologie : 10 fois moins fréquente que les insulinomes, plus fréquente chez les hommes.
- Tableau : classiquement, survenue chez le nouveau-né ou le nourrisson, mais possible chez l'adulte et, dans ce cas, 4 heures après les repas.
- Clinique : hypoglycémie hyperinsulinique très sévère et pas de survenue lors de l'épreuve de jeûne.
- Biologie : mise en évidence d'une mutation de certains gènes dans les formes néonatales ; hypoglycémie associée à une concentration plasmatique élevée

d'insuline et de peptide C avec recherche de sulfamides dans le sang et les urines négative.

- Traitement : résection pancréatique partielle.

E. Hypoglycémies sur tumeurs non insulaires

- *Définition* : Hypoglycémie secondaire à une tumeur mésenchymateuse.
- Physiologie : hypoglycémie par activation du récepteur à l'insuline par IGF-2 sécrété par la tumeur (tumeurs mésenchymateuses ou épithéliales)
- Clinique : comme l'insulinome, avec fréquence et sévérité allant croissant.
- Diagnostic :
  – simple avec la TDM si la tumeur est volumineuse, thoracique ou rétropéritonéale ;
  – épreuve de jeûne nécessaire, avec hypoglycémie et taux de glucagon, de proinsuline et de peptide C faibles ;
  – diagnostic possible par augmentation de la concentration plasmatique d'IGF-2 (rare, de dosage difficile).
- Histologie : le plus souvent, il s'agit d'un fibrosarcome.
- Traitement : il est chirurgical ou par corticothérapie si la chirurgie est impossible.

F. Hypoglycémies auto-immunes

[*Pour l'internat : savoir seulement que cela existe*.]

- Tableau : population japonaise, terrain auto-immun, HLA-DR4.
- Biologie : hypoglycémie, hyperinsulinémie, peptide C effondré.
- L'hypoglycémie survient en raison de la présence :
  – d'auto-anticorps anti-récepteurs de l'insuline qui stimulent ce récepteur ;
  – *ou* : d'auto-anticorps anti-insuline, mais c'est exceptionnel (chez des femmes ayant reçu des antithyroïdiens de synthèse pour une maladie de Basedow et de la D-pénicillamine pour une connectivite).

VI. HYPOGLYCÉMIE FONCTIONNELLE

A. Syndrome postprandial idiopathique

1. Diagnostic

Le diagnostic consiste à prouver l'hypoglycémie :

- prélever une glycémie veineuse chez le patient au moment du malaise, mais cela nécessite d'avoir de la chance… On peut proposer au patient d'investir dans un lecteur glycémique et de réaliser une glycémie capillaire en cas de malaise ;
- essayer de reproduire les symptômes avec la prise d'un petit déjeuner hyperglucidique (plus fiable qu'une hyperglycémie provoquée par voie orale) ou d'un repas test et mesurer la glycémie veineuse lors du malaise ;
- dans plus de la moitié des cas, aucune hypoglycémie ne pourra être mise en évidence. Il faut alors éliminer formellement les causes d'hypoglycémies organiques et mettre en place les mesures diététiques appropriées qui pourront s'avérer efficaces.

Comment éliminer une hypoglycémie organique ?

- Avant tout, le tableau clinique évocateur de l'hypoglycémie fonctionnelle est la survenue en postprandial des malaises.
- Éliminer les causes endocriniennes :
  - cortisolémie à 8 h, test au Synacthène immédiat® sur le cortisol (cortisol post-Synacthène® > 20 µg/dl) ;
  - TSHus.
- Éliminer un contexte particulier : créatininémie (pas d'insuffisance rénale), bilan hépatique (pas d'insuffisance hépatocellulaire), bilan nutritionnel (pas de dénutrition sévère), alcoolémie si suspicion d'éthylisme.
- Éliminer un insulinome : réaliser une épreuve de jeûne de 72 heures, au cours de laquelle il n'y aura pas de malaise, pas d'hyperinsulinémie (résultat variable selon les méthodes de dosage donc sans chiffres précis, à adapter aux normes), pas d'inadéquation entre les dosages de peptide C, proinsulinémie et insulinémie.
- Éliminer une hypoglycémie factice : recherche de sulfamides dans le sang et les urines négative, et, au cours de l'épreuve de jeûne, pas d'hyperinsulinémie avec peptide C effondré lors d'une hypoglycémie.

2. Traitement

a) Mesures diététiques

- Cela consiste à modifier la composition des repas et à introduire si nécessaire des collations entre les repas :
  - faire 3 repas et 3 collations ;
  - diminuer les glucides à index glycémique élevé ;
  - augmenter protéines et fibres ;
  - proscrire l'alcool et les sodas.
- Exemple :
  - petit déjeuner : proscrire le sucre et la confiture, préférer le pain complet au pain blanc, préférer un fruit entier à un jus de fruit ;
  - déjeuner et dîner : toujours des légumes pour avoir des fibres qui ralentissent la digestion des glucides, préférer les féculents complets (pâte au blé complet), avec des protéines (type viande, poisson ou œuf). En dessert : pas de sucre raffiné ;
  - si collation ou goûter : toujours préférer le pain complet ou aux céréales plutôt que du pain blanc ; pas de sucre raffiné.

b) Traitements médicamenteux

- Si les symptômes persistent malgré les mesures diététiques.
- Traitement par inhibiteur de l'α-glucosidase (acarbose) qui ralentit l'absorption intestinale de glucose : Glucor® 50 à 100 mg à chaque repas.

B. Hypoglycémies dans un contexte évocateur



1. Intoxications

- Alcoolisme aigu ITEM 237.
- Substances hépatotoxiques (glycol, tétrachlorure de carbone, amanite phalloïde).

2. Maladies chroniques

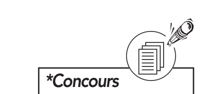
- Insuffisance rénale ITEM 136.
- Insuffisance hépatique.
- Insuffisance antéhypophysaire.
- Insuffisance surrénale aiguë ITEM 342.

*Concours

- Dénutrition ITEM 334.
- Choc septique.

3. Médicaments ITEMS 369, 370

- Certains antiarythmiques, tels que le cibenzolide (*Cipralan*) ou le disopyramide (*Rythmodant*) (par stimulation des cellules β).
- Les bêtabloquants non cardio-sélectifs (augmentation des effets de l'insuline).
- Les antidépresseurs tricycliques et sérotoninergiques (stimulation directe des cellules β).
- La pentamide, le *Bactrim*, les dérivés de la quinine.



- L'aspirine et les AINS à très forte dose.

VII. CAS PARTICULIER DU NOUVEAU-NÉ : HYPOGLYCÉMIES NÉONATALES

A. Définition

- Taux de glucose sanguin (par la méthode à la glucose oxydase) < 0,30 g/l [1,5 mmol/l].
- L'hyperinsulinisme est la plus fréquente cause d'hypoglycémie chez le nouveau-né et le nourrisson.

B. Classification physiopathologique

1. Pauvreté des réserves hépatiques de glucose

Petits poids de naissance, hypotrophies, prématurité.

2. Consommation excessive de glucose

Polyglobulie avec érythroblastose fœtale.

3. Hyperinsulinisme

- Nouveau-né de mère diabétique ITEM 17.
- Adénome du pancréas.
- Syndrome de Wiedmann-Beckwith : syndrome de croissance excessive associant macroglossie, omphalocèle, macrosomie, hypoglycémie néonatale et risque de néphroblastome; pathologie liée à des anomalies d'empreinte parentale, avec dérégulation d'une région chromosomique du chromosome 11 qui comporte, entre autres, le gène IGF-2, responsable d'une hyperplasie des îlots pancréatiques avec hyperinsulinisme et risque d'hypoglycémie.
- Incompatibilité Rhésus.

C. Symptomatologie, pronostic

- Symptômes variés et aspécifiques : convulsions, insuffisance respiratoire, voire asymptomatique, sans corrélation entre sévérité de l'hypoglycémie et symptômes.
- Pronostic à long terme potentiellement péjoratif même en l'absence de symptôme.

D. Conduite à tenir

1. Traitement préventif

- Surveillance rapprochée des glycémies chez les nouveau-nés à risque (mère diabétique, hypotrophie, prématurité).
- Mise en place d'une sonde nasogastrique et nutrition entérale continue les premiers jours à base d'eau glucosée à 10 % puis de lait maternel.

2. Traitement d'une hypoglycémie confirmée

- Injection intraveineuse de 2 ml/kg de glucose à 20 %.
- Mise en place d'une nutrition entérale continue.

VIII. HYPOGLYCÉMIES DU JEUNE ENFANT

A. Définition

Taux sanguin du glucose (méthode à la glucose oxydase) < à 0,50 g/l [2,8 mmol/l].

B. Classification physiopathologique

- Déficits enzymatiques :
  - de la glycogénolyse : glycogénose de type III (par déficit en amylo-16-glucosidase) ou de type VI (par déficit en phosphorylase) ;
  - de la néoglucogenèse ou de la glycogenèse par carence en glucose-6-phosphatase (type I), en glycogène synthétase, en fructose phosphatase, en phosphoénolpyruvate carboxylase, en pyruvate carboxylase ;
  - intolérances au fructose, galactose, glycérol ;
  - aminoacidopathies : leucinose, acidémie méthylmalonique, acidémie propionique, tyrosinose.
- Défauts de substrats :
  - malnutrition : Kwashiorkor, jeûne prolongé ;
  - hypoglycémies récurrentes avec cétose.
- Hyperinsulinisme :
  - iatrogénique, dans un contexte de diabète insulinotraité ;
  - tumeur pancréatique : adénome, nésidioblastose (hyperplasie des cellules β du pancréas, diffuse ou focale), hyperplasie ;
  - tumeur extrapancréatique volumineuse, de type sarcome (par sécrétion d'IGF-2).
- Déficits endocriniens :
  - insuffisance hypophysaire tumorale ;
  - déficit en hormone de croissance ;
  - déficit ou non-réponse à l'ACTH ;
  - hyperplasie congénitale des surrénales ;
  - insuffisance surrénale.
- Hypoglycémies acquises :
  - toxiques (alcools, agents hypoglycémiants, aspirine) ;
  - insuffisance hépatocellulaire (hépatites).
- Idiopathiques.

C. Symptomatologie

Elle est très variable : de troubles majeurs (coma, convulsions) aux troubles mineurs (sueurs, céphalées, asthénie, crampes).

D. Éléments du diagnostic

- Critères cliniques et biologiques simples : l'âge, l'horaire de survenue, l'existence d'une hépatomégalie, l'existence d'une acidocétose avec cétonurie.
- Confirmation du diagnostic par explorations biologiques :
  - dosage de l'insulinémie, la proinsulinémie, le peptide C (statique et dynamique après hyperglycémie ou hypoglycémie provoquées) ;
  - épreuves d'hyperglycémie provoquée : *per os*, intraveineuse, au glucagon ;
  - épreuves d'hypoglycémie provoquée : au tolbutamide, à la leucine.

IX. HYPOGLYCÉMIE CHEZ LE DIABÉTIQUE

ITEMS 165, 330, 331, 332

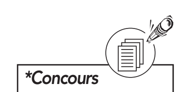
A. Facteurs de risque

L'hypoglycémie chez le diabétique est définie à partir de la glycémie capillaire, pour des concentrations < 0,7 g/dl [3,9 mmol/l].

- Ancienneté du diabète.
- Existence d'antécédents d'hypoglycémies sévères.
- Mauvaise perception de l'hypoglycémie.
- Intensité du traitement insulinique (objectifs glycémiques).

B. Facteurs déclenchants

- Repas insuffisant ou sauté.
- Exercice physique non programmé ou avec mauvaise adaptation du traitement ou de l'alimentation.
- Erreurs dans la réalisation de l'injection d'insuline (site d'injection inadapté).
- Injection dans des zones de lipodystrophies.
- Repas trop retardé par rapport à la prise du traitement.
- Adaptation des doses inappropriées.
- Prise de médicaments potentialisant les hypoglycémies : bêtabloquants non cardio-sélectifs, antibiotiques, anticalciques, antifongiques, AINS, dérivés nitrés, antivitamine K.



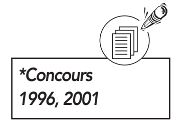
- Gastroparésie.
- Insuffisance rénale.

C. En pratique

Tout malaise chez un diabétique traité à l'insuline ou sous insulinosecréteur est une hypoglycémie jusqu'à preuve du contraire. 0

- Chez le diabétique de type 1, les hypoglycémies s'observent lors des traitements intensifs. Le traitement est surtout préventif : éducation diététique pour

adapter les doses d'insuline à la quantité de glucides, au sport. Les hypoglycémies sont plus fréquentes et plus graves en cas de neuropathie végétative associée.



- Chez le diabétique de type 2, les hypoglycémies ne s'observent que sous traitement stimulant la sécrétion d'insuline : sulfamide, glinide*. Elles sont plus fréquentes chez le sujet âgé et insuffisant rénal. Elles doivent être évoquées en cas de discordance entre les hyperglycémies à jeun et une HbA1c basse. Le traitement doit être préventif, avec la recherche de signes évocateurs à chaque consultation et adaptation des traitements.
- Chez les diabétiques, une hypoglycémie sévère peut aggraver des lésions rétiniennes, un AVC ou une insuffisance coronaire aiguë ITEMS 165, 330, 331, 332.
- Chez le sujet âgé : séquelles possibles avec risque de détérioration cognitive.

O

Fiche **Dernier tour**

Hypoglycémie

■ *Définition* : Glycémie veineuse < 0,55 g/l [3 mmol/l].
■ La majorité des hypoglycémies surviennent chez des diabétiques traités, mais elles peuvent également survenir chez des non-diabétiques et être alors iatrogéniques le plus souvent, fonctionnelles et, rarement, organiques.
■ Il s'agit d'une urgence vitale du fait des lésions cérébrales potentielles. **0**
■ Signes cliniques :
– nombreux et aspécifiques ;
– signes neurovégétatifs (adrénergiques) : palpitations, tremblements, sueurs, pâleur, fringale, mydriase, asthénie… ;
– signes neuroglycopéniques (de souffrance cérébrale) : asthénie brusque, ralentissement psychomoteur, céphalées, troubles visuels, de la parole, de l'équilibre, de l'humeur, mouvements anormaux, convulsion, épilepsie, confusion allant jusqu'au coma hypoglycémique, léger ou profond, calme, sans déshydratation ni polypnée.
■ Signes biologiques :
– urgence thérapeutique, pas d'examen nécessaire pour débuter le traitement ; **0**
– diagnostic biologique de certitude : glycémie veineuse < 0,55 g/l.
■ Évolution :
– favorable après resucrage ;
– décès en l'absence de resucrage glucidique si hypoglycémie organique ;
– complications possibles liées aux circonstances de survenue : chute.
■ Traitement :
– traitement symptomatique :
• urgence médicale car pronostic vital potentiellement en jeu ; **0**
• apport sucré à adapter au contexte clinique : *per os* si possible, IVD sinon avec des injections de G30 (sérum glucosé 30 %) ;
• prévenir le risque de récidive avec une perfusion de G10 (sérum glucosé 10 %) ;
– traitement étiologique :
• chez le diabétique : réadapter le traitement ;
• en cas d'hypoglycémie fonctionnelle : conseils diététiques seuls le plus souvent ; si insuffisants, traitement par inhibiteur de l'α-glucosidase (acarbose, Glucor®, 50 à 100 mg par repas) ;
• en cas d'hypoglycémie organique : traitement chirurgical de l'insulinome si possible ; sinon, traitement symptomatique par acarbose (Glucor®) ou octréotide (Sandostatine®) ;
• en cas d'hypoglycémie d'origine endocrinienne : traitement de l'insuffisance surrénale par hydrocortisone, traitement de l'hypothyroïdie par Lévothyrox®, traitement d'un déficit en GH par hormone de croissance.
■ Orientation diagnostique, principaux tests biologiques (*fig. 206-2*) :
– pour éliminer les hypoglycémies secondaires à d'autres pathologies :
• test au Synacthène immédiat® sur le cortisol ;
• TSHus ;
• GH et IGF-1 ;
• créatinémie ;
• bilan hépatocellulaire ;
• bilan nutritionnel ;
– pour différencier hypoglycémie fonctionnelle et hypoglycémie organique, lors d'un malaise (rarement possible) ou au cours d'une épreuve de jeûne glycémique de 72 heures :
• glycémie veineuse à jeun ;
• insulinémie ;

Fiche Dernier tour

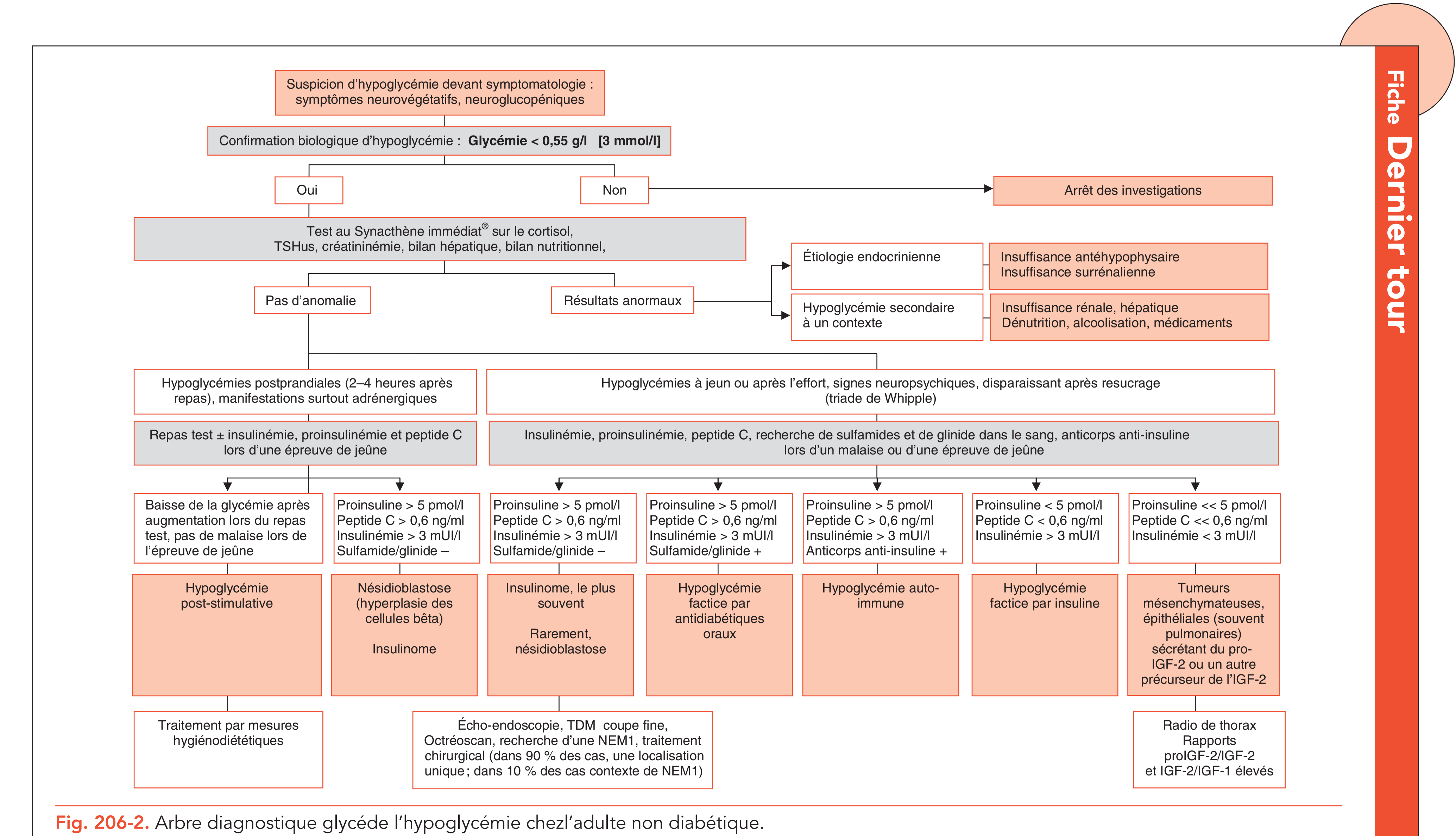


Fig. 206-2. Arbre diagnostique glycéde l'hypoglycémie chezl'adulte non diabétique.

Fiche Dernier tour

- proinsulinémie ;
- peptide C ;

– en cas d'insulinome confirmé : recherche d'une mutation du gène de la ménine (NEM1) et bilan phosphocalcique ; O

– en cas d'hypoglycémie postprandiale : repas test, riche en glucides à index glycémique élevé, pour tenter de reproduire le malaise sous contrôle de la glycémie veineuse.

Hypoglycémie organique

■ Clinique et interrogatoire : triade de Whipple (survenue à jeun ou à l'effort de manifestations neuropsychiques, disparaissant brutalement avec le resucrage, d'une hypoglycémie franche à plusieurs reprises et sur plusieurs prélèvements veineux).

■ Tumeur pancréatique β-langerhansienne (insulinome) :

– physiologie : augmentation de l'utilisation de glucose due à l'hyperinsulinisme ;

– clinique : hypoglycémies de gravité allant croissant, prise de poids récente ;

– biologie :

- glycémie veineuse/insulinémie > 0,75 ;
- coefficient de Turner > 200 ;
- épreuve de jeûne positive avec hypoglycémie à J1, proinsuline élevée (> 5 pmol/l), insuline et peptide C élevés alors que la glycémie est basse (peptide C > 0,6 ng/ml) ; O

– morphologie (intérêt de coupler les examens morphologiques) :

- tumeur localisée par écho-endoscopie (le plus souvent unique et de moins de 2 cm), TDM pancréatique en coupes fines ou IRM ;
- imagerie fonctionnelle (Octréoscan), afin de rechercher d'autres localisations (métastase) ;

– anatomie pathologique : 86 % de bénin ;

– recherche systématique d'une NEM1 (10 % des cas) ; dépistage de l'hyperparathyroïdie et recherche d'un adénome hypophysaire ; O

– traitement chirurgical par énucléation de la tumeur sous perfusion de glucosé avec contrôle de la glycémie capillaire ;

– traitement médical si inopérable : diazoxide.

■ Autres causes endocriniennes :

– maladie d'Addison ;

– insuffisance antéhypophysaire ;

– hypothyroïdie ;

– déficit en catécholamine ou glucagon.

■ Autres :

– autres tumeurs : endopancréatique, mésenchymateuse (thoracique, pariétale ou rétropéritonéale), hépatome, carcinome surrénalien, lymphome, cancer des ovaires, tumeurs carcinoïdes rénales ou pulmonaires ;

– hypoglycémie factice : terrain particulier (personnel paramédical) ; insulinémie élevée et peptide C et proinsuline effondrés ;

– contextes particuliers : causes hépatiques (hépatite fulminante, insuffisance hépatocellulaire terminale des cirrhoses), alcool, diabète rénal ;

– causes rares : auto-immunes (rares), par déficit enzymatique avec défaut de production de glucose.

Hypoglycémie fonctionnelle

■ Aussi dénommée hypoglycémie spontanée, post-stimulative ou réactionnelle.

■ Clinique :

– hypoglycémies rythmées par les repas (2 à 4 heures après, jamais à jeun) ;

– signes adrénergiques au premier plan ;

– signes de souffrance cérébrale peu marquée.

Fiche Dernier tour

■ Biologie :
- diagnostic positif : glycémie veineuse < 0,55 g/l lors du malaise ;
- diagnostic étiologique :
  - coefficient de Turner normal (< 30) ;
  - épreuve de jeûne bien supportée, taux de proinsuline normal (< 5 pmol/l), peptide C < 0,6 ng/l.

■ Étiologie :
- neurovégétative chez un sujet émotif, nerveux, avec hypersensibilité adrénergique ;
- surcharge en glycémie post-stimulative par hyperinsulinisme passager secondaire au pic glycémique postprandial, par retard de sécrétion insulinique ;
- gastrectomisés.

■ Traitement : régime alimentaire pauvre en glucides à index glycémique élevé, fractionnement des repas, anxiolytique.

Tableau 206-I. Principaux hypoglycémiants

Médicaments	Insuline Sulfamides hypoglycémiants Salicylés à fortes doses (4–6 g par jour) AINS IMAO Quinine
Toxiques	Alcool Glycol Toxine phalloïdienne Chloroforme

Hypoglycémie chez le diabétique

■ Toute manifestation anormale chez un diabétique sous insuline ou sous sulfamide est une hypoglycémie jusqu'à preuve du contraire. 0

■ Causes multiples :
- surdosage en insuline ou sulfamide ou repaglinide ;
- résorption trop rapide et/ou trop prolongée de l'insuline ;
- erreur diététique avec diminution des apports glucidiques ou repas trop tardif ;
- activité physique inhabituelle ;
- non-diminution des doses d'insuline ou de sulfamide après une augmentation transitoire des besoins (guérison d'une infection, arrêt d'un médicament hyperglycémiant) ;
- insuffisance rénale ou hépatique ;
- alcool ou autre toxique hypoglycémiant ;
- traitement hypoglycémiant (salicylés à fortes doses).

ITEM 233

Diabète sucré de type 1 et de type 2 chez l'enfant et chez l'adulte

	Tour 1	Tour 2	Tour 3	Dernier tour
Date				

OBJECTIFS

- Diagnostiquer un diabète chez l'enfant et chez l'adulte.
- Identifier les situations d'urgence et planifier leur prise en charge.
- Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient.
- Décrire les principes de la prise en charge au long cours.

LIENS TRANSVERSAUX

Orientation diagnostique et clinique

- ITEM 129 Facteurs de risque cardiovasculaire et prévention.
- ITEM 186 Asthénie et fatigabilité.
- ITEM 195 Douleurs abdominales et lombaires aiguës chez l'enfant et chez l'adulte.
- ITEM 267 Obésité de l'enfant et de l'adulte.
- ITEM 295 Amaigrissement.
- ITEM 345 Vomissements du nourrisson, de l'enfant et de l'adulte (avec le traitement).

Diagnostic étiologique

- ITEM 17 Principales complications de la grossesse.
- ITEM 54 Vieillissement normal : aspects biologiques, fonctionnels et relationnels. Données épidémiologiques et sociologiques. Prévention du vieillissement pathologique.
- ITEM 116 Pathologies auto-immunes.
- ITEM 155 Tumeurs du pancréas.
- ITEM 220 Adénome hypophysaire.
- ITEM 242 Hémochromatose.
- ITEM 246 Hyperthyroïdie.
- ITEM 269 Pancréatite chronique.

Complications

- ITEM 4 Évaluation des examens complémentaires dans la démarche médicale : prescriptions utiles et inutiles.
- ITEM 27 Contraception.
- ITEM 58 Cataracte.

ITEM 65 Bases neurophysiologiques et évaluation d'une douleur aiguë et d'une douleur chronique.
ITEM 87 Infections cutanéo-muqueuse bactériennes et mycosiques.
ITEM 93 Infections urinaires de l'enfant et de l'adulte. Leucocyturie.
ITEM 128 Athérome : épidémiologie et physiopathologie. Le malade polyathéromateux.
ITEM 129 bis Dyslipidémies.
ITEM 130 Hypertension artérielle de l'adulte.
ITEM 131 Artériopathie oblitérante de l'aorte et des membres inférieurs ; anévrysmes.
ITEM 132 Angine de poitrine et infarctus myocardique.
ITEM 133 Accidents vasculaires cérébraux.
ITEM 134 Néphropathie vasculaire.
ITEM 187 Anomalie de la vision d'apparition brutale.
ITEM 194 Diarrhée aiguë et déshydratation chez le nourrisson, l'enfant et l'adulte.
ITEM 197 Douleur thoracique aiguë et chronique.
ITEM 200 État de choc.
ITEM 203 Fièvre aiguë chez l'enfant et chez l'adulte.
ITEM 204 Grosse jambe rouge aiguë.
ITEM 206 Hypoglycémie.
ITEM 207 Infection aiguë des parties molles (abcès, panaris, phlegmon des gaines).
ITEM 208 Ischémie aiguë des membres.
ITEM 209 Malaise, perte de connaissance, crise comitiale chez l'adulte.
ITEM 219 Troubles de l'équilibre acido-basique et désordres hydroélectrolytique.
ITEM 230 Coma non traumatique.
ITEM 240 Glaucome chronique.
ITEM 253 Insuffisance rénale chronique.
ITEM 264 Néphropathie glomérulaire.
ITEM 265 Neuropathie périphérique.
ITEM 279 Radiculalgie et syndrome canalaire.
ITEM 293 Altération de la fonction visuelle.
ITEM 301 Déficit moteur et/ou sensitif des membres.
ITEM 306 Douleur des membres et des extrémités.
ITEM 309 Électrocardiogramme : indications et interprétations.
ITEM 310 Élévation de la créatininémie.
ITEM 328 Protéinurie et syndrome néphrotique chez l'enfant et chez l'adulte.
ITEM 338 Trouble de l'érection.

Traitement

ITEM 1 La relation médecin-malade. L'annonce d'une maladie grave. La formation du patient atteint de maladie chronique. La personnalisation de la prise en charge médicale.
ITEM 34 Alimentation et besoins nutritionnels du nourrisson et de l'enfant.
ITEM 59 La personne âgée malade : particularités sémiologiques, psychologiques et thérapeutiques.
ITEM 76 Vaccinations : bases immunologiques, indications, efficacité, complications.
ITEM 103 Prévention du tétanos.
ITEM 110 Besoins nutritionnels et apports alimentaires de l'adulte. Évaluation de l'état nutritionnel. Dénutrition.

ITEM 111 Sport et santé. Aptitude aux sports chez l'enfant et chez l'adulte. Besoins nutritionnels chez le sportif.

ITEM 167 Thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses. Cadre réglementaire de la prescription thérapeutique et recommandations.

ITEM 170 La décision thérapeutique personnalisée. Observance médicamenteuse.

ITEM 171 Recherche d'un terrain à risque et adaptation thérapeutique. Interactions médicamenteuses.

ITEM 179 Prescription d'un régime diététique.

ITEM 181 Iatrogénie. Diagnostic et prévention.

Sujets tombés au concours de l'Internat et aux ECN : 1997, 1999, 2001, 2004, 2006, 2007



- 1997 :

Une femme de 22 ans, sans antécédent personnel ni familial, est hospitalisée pour altération récente de l'état général et troubles digestifs à type de nausées et anorexie. L'interrogatoire de l'entourage retrouve la notion d'un amaigrissement récent, d'une polyuro-polydipsie. À l'examen, pression artérielle à 80/60 mmHg, fréquence cardiaque à 100/min, apyrexie, fréquence respiratoire à 25/min, examen neurologique normal. Examens complémentaires :

– dans le sang : pH : 7,10 ; $PaCO_2$: 10 mmHg ; PaO_2 : 120 mmHg (air ambiant) ; HCO_3 : 6 mmol/l ; SaO_2 : 97 % ; créatininémie : 350 µmol/l ; urée : 22 mmol/l ; Na^+ : 118 mmol/l ; K^+ : 5,2 mmol/l ; Cl^- : 89 mmol/l ; glycémie : 31 mmol/l ; protides totaux : 83 g/l ;

– dans les urines : natriurèse : 3 mmol/l ; urée urinaire : 260 mmol/l.

1) Interprétez l'anomalie de l'équilibre acido-basique.
2) Donnez les formules, calculez le trou anionique et l'osmolarité plasmatique. Interprétez les valeurs.
3) Quel est le diagnostic le plus probable ? Quel examen biologique permettra formellement de l'affirmer ?
4) Quelles sont la nature et la cause de l'insuffisance rénale observée ?
5) Rédigez et justifiez la prescription pour les 6 premières heures.
6) Comment interpréter le chiffre de la kaliémie ? Quelles en sont les conséquences pour la prescription thérapeutique ultérieure ?

- 1999 (nord, dossier 1) :

Un homme de 60 ans, traité pour diabète insulinodépendant depuis 5 ans et hypertendu mal équilibré, présente depuis 6 heures une baisse d'acuité visuelle importante de l'œil gauche, isolée, de survenue brutale. À l'examen ophtalmologique : œil blanc, calme, tonus oculaire de 18 mmHg, acuité visuelle 1/10, Parinaud 14 (antérieurement 10/10, Parinaud 2), réflexe photomoteur présent ; fond d'œil : occlusion veineuse centrale rétinienne de type ischémique. À l'examen clinique : poids 80 kg, taille 160 cm, PA : 180/100 mmHg.

1) Quels sont les signes fonctionnels évocateurs du diagnostic d'occlusion veineuse centrale rétinienne de type ischémique ?
2) Décrivez les signes ophtalmoscopiques (fond d'œil) qui ont permis ce diagnostic.
3) Quel examen complémentaire ophtalmologique demandez-vous pour confirmer le diagnostic ? Donnez les résultats.
4) Principes thérapeutiques ophtalmologiques.
5) Quelles complications ophtalmologiques redoutez-vous ?
6) Quelle surveillance envisagez-vous ?

- 1999 (sud, dossier 11) :

Patiente de 42 ans, diabétique depuis l'âge de 20 ans. Son diabète est aussi bien équilibré que possible par deux injections quotidiennes d'insuline semi-lente. Une rétinopathie diabétique est connue et suivie depuis 5 ans, stabilisée par photocoagulation. Depuis environ 4 ans : protéinurie permanente et hypertension artérielle, modérée et non traitée. Il y a quelques semaines, un bilan biologique sanguin et urinaire notait les éléments suivants :

– au niveau sanguin : créatininémie : 159 µmol/l ; urée : 8,3 mmol/l ; acide urique : 476 µmol/l ; natrémie : 140 mmol/l ; chlorémie : 102 mmol/l ; bicarbonatémie : 26 mmol/l ; kaliémie : 4,5 mmol/l ;

– au niveau des urines : protéinurie : 1,3 g/24 heures ; hématies : 1 500 hématies/ml ; leucocytes : 850 leucocytes/ml ; les urines sont stériles.

Cliniquement, la patiente ne présente pas d'œdèmes, pas de signes fonctionnels urologiques ni néphrologiques, sa tension artérielle habituelle est de 155/90mmHg ; elle est ce jour à 160/100 mmHg.

1) Donnez le diagnostic le plus probable de la néphropathie.
2) Donnez au moins trois éléments présents dans l'observation qui vous permettent d'évoquer ce diagnostic.
3) Quel est chronologiquement le premier et maître signe biologique de cette affection ?
4) La décision de traiter l'hypertension artérielle s'impose indiscutablement. Quel médicament antihypertenseur choisirez-vous en première intention si vous souhaitez ralentir au mieux la progression de cette néphropathie ?
5) Que faut-il surveiller chez la patiente dans les jours suivants une introduction du traitement ?

6) En dépit d'un traitement antihypertenseur efficace, l'insuffisance rénale de cette patiente va s'aggraver. Avant d'envisager une éventuelle transplantation rénale, certaines complications du diabète doivent être recherchées. Lesquelles ?

- 2001 (sud, dossier 5) :

Monsieur Émile, 60 ans, souffre d'un diabète non insulinodépendant connu depuis 5 ans, évoluant dans le cadre d'une surcharge pondérale franche, 95 kg pour 1,65 m. Il est traité par régime (non suivi) et hypoglycémiants oraux sans contrôle glycémique régulier. Il se sait hypertendu de longue date, traité par Catapressan® et, plus récemment, calcium-bloqueurs. Cette hypertension artérielle est considérée comme bien contrôlée : 140 à 155 mmHg pour la systolique, 80 à 90 mmHg pour la diastolique. Fumeur à 40 paquets-années (PA), il a présenté il y a un an une nécrose myocardique postérieure et signale une artérite des membres inférieurs avec syndrome de Leriche et périmètre de marche à 500 m. Il est hospitalisé pour un épisode d'œdème aigu du poumon brutal associé à une hypertension artérielle chiffrée à 230/130 mmHg et à une insuffisance rénale. L'œdème aigu du poumon a été rapidement résolutif sous Lasilix® (furosémide), mais l'hypertension artérielle et l'insuffisance rénale persistent, justifiant l'hospitalisation en néphrologie.

À l'entrée :

– cliniquement : PA 220/140 mmHg, sous-crépitants aux deux bases, tachycardie à 110/minute, petit souffle d'insuffisance mitrale, pas de syndrome œdémateux, diurèse des 24 dernières heures : 2000 cc, absence de pouls pédieux et tibiaux postérieurs, pouls fémoraux faibles avec souffles râpeux à l'auscultation ;
– fond d'œil : stade 3 de l'hypertension artérielle, pas de signe de rétinopathie diabétique ;
– à la bandelette : glucose : +++ ; protéines : + ; acétone : 0 ; Hématies : + ;
– dans le sang : glycémie : 11 mmol/l ; urée : 20 mmol/l ; créatinine : 221 µmol/l ;
– dans les urines : protéinurie : 0,5 g/24 heures ; hématies : 5000/mm^3 ; leucocytes : 5000/mm^3.

1) Comment qualifiez-vous l'hypertension artérielle de ce patient ? Sur quel argument ?
2) Donnez les éléments présents dans l'observation qui vous autorisent, en première analyse, à réfuter le diagnostic de glomérulosclérose diabétique comme étiologie la plus vraisemblable au tableau clinique qu'il présente.
3) Quels diagnostics étiologiques évoquez-vous face à cette hypertension artérielle ? Sur quels arguments ?
4) Quelle stratégie diagnostique envisagez-vous pour confirmer ou infirmer votre hypothèse ?
5) Chez ce patient, les deux médicaments hypoglycémiants les plus utilisés, les biguanides et les sulfamides retards, font courir chacun à ce patient un risque iatrogène majeur. Lequel ?

- 2001 (sud, dossier 12) :

Un patient de 65 ans est amené aux urgences par sa famille pour altération de l'état général et confusion. L'interrogatoire de son épouse révèle qu'il est diabétique, traité par Glucophage® et Diamicron®. Il présente depuis peu un syndrome pseudogrippal. L'examen clinique retrouve une confusion avec désorientation temporo-spatiale et une hyperpnée. La température est à 38 °C, l'hémodynamique est conservée, le pouls est à 100/minute. Les examens complémentaires montrent :

– gaz du sang : pH : 7,28 ; pO_2 : 110 mmHg ; pCO_2 : 28 mmHg ; HCO_3^- : 10 mmol/l ; SaO_2 : 99 % ;
– ionogramme sanguin : Na^+ : 141 mmol/l ; K^+ : 5,5 mmol/l ; Cl^- : 101 mmol/l ; protides : 82 g/l ; urée : 14 mmol/l ; créatinine : 120 µmol/l ; glycémie : 18 mmol/l ;
– ECG : normal en dehors d'une tachycardie sinusale.

1) Définissez avec précision le trouble de l'équilibre acido-basique dont souffre ce patient. Justifiez votre réponse.
2) Comment calculez-vous le trou anionique plasmatique ? Est-il normal, augmenté ou diminué ?
3) Citez les étiologies des acidoses métaboliques à trou anionique augmenté.
4) Chez ce patient en particulier, quels sont les deux diagnostics que vous suspectez d'emblée ? Comment les confirmez-vous ?

L'examen de la bandelette urinaire de ce patient vous montre : glycosurie : +++ ; cétonurie : ++++.

1) Quel est votre diagnostic ? Quelles seront les modalités précises du traitement dans les premières heures ?
2) Par quel mécanisme physiopathologique l'hyperkaliémie de ce patient est-elle apparue ? Vous paraît-elle menaçante ? Pourquoi ?

- 2004 :

Voir ITEM 129 *bis*.

- 2006 (dossier 4) :

Une femme de 69 ans est admise aux urgences vers 15 h pour malaise sans perte de connaissance survenu dans une pharmacie. L'examen réalisé par le pharmacien trouve une cyanose discrète des extrémités, un pouls à 62 par minute et une tension artérielle systolique à 90 mmHg.

À l'admission, cette malade qui a repris toute sa lucidité signale qu'elle est diabétique non insulinodépendante traitée par metformine (Glucophage®) 500 mg deux fois par jour, mépaglimide 0,5 mg (Novonorm®) 1 cp. midi et soir et régime. Elle est habituellement hypertendue traitée par amlodipine (Amlor®) 5 mg une fois par jour. Elle a déjeuné normalement vers 12 h 30 et signale une douleur persistante dans la jambe droite depuis le matin qui a motivé sa sortie pour se procurer un antalgique, alors qu'elle se sentait fatiguée depuis la veille.

L'examen clinique trouve un placard érythémateux et œdémateux chaud tendu au niveau de la face interne du mollet droit. Il existe une hypodermite indurée circonférentielle au niveau des deux chevilles et des cicatrices d'ulcères anciens. On note la présence de varicosités en plaques sur les faces internes des

cuisses ainsi que sur les deux pieds. L'examen clinique montre également quelques excoriations sur les deux jambes et un aspect érosif et macéré des deux derniers espaces interdigitaux plantaires des deux pieds. On trouve à la palpation deux adénopathies inguinales droites sensibles. Elle a une impotence fonctionnelle du membre inférieur sur lequel elle ne peut prendre appui et dit qu'elle redoute de faire une phlébite comme il y a de nombreuses années après la naissance de sa fille. Sa température à l'admission est de 38,7 °C. Son poids est de 69 kg pour 152 cm.

1) Quelles sont les causes à évoquer devant ce malaise et laquelle privilégiez-vous ?
2) Quelle hypothèse diagnostique pouvez-vous évoquer devant les signes cutanés ? Justifiez.
3) Quels examens complémentaires allez-vous demander aux urgences ?

Une heure plus tard, vous prenez connaissance des examens suivants : hématies : 4 500 000/mm³ ; hémoglobine : 12,5 g/dl ; leucocytes : 12 540/mm³ ; plaquettes : 340 000/mm³ ; neutrophiles : 76 % ; lymphocytes : 19 % ; CRP : 54 mg/l ; monocytes : 4,2 % ; éosinophiles : 2.4 % ; glycémie : 6,2 mmol/l ; créatinine : 150 µmol/l.

1) Ce bilan biologique vous donne-t-il des signes d'orientation ?
2) Quelles mesures thérapeutiques allez-vous prendre ? Argumentez.
3) Quelle(s) mesure(s) proposez-vous concernant le traitement antidiabétique ? Justifiez.
4) Quel bilan proposez-vous à distance de l'épisode aigu pour évaluer l'équilibre et le retentissement du diabète de cette patiente ?

L'interrogatoire complémentaire vous apprend que cette femme était coiffeuse, elle est retraitée depuis environ 10 ans, elle souffre de rhumatismes traités par Aspirine de manière irrégulière et elle prend un anti-inflammatoire au long cours par voie orale dont elle a oublié le nom. Elle prend également de temps en temps de la diosmine (Daflon®) 500 mg deux fois par jour car elle a toute sa vie eu des sensations de jambes lourdes le soir. Elle présente une dyslipidémie ancienne (cholestérol : 7,45 mmol/l ; triglycérides : 2,45 mmol/l).

5) Décrivez la chronologie des facteurs prédisposants ayant conduit à la complication cutanée dont souffre la patiente et déduisez-en la physiopathologie probable.

- 2006 (dossier 5) :

Homme de 52 ans, très sédentaire, consulte pour hyperglycémie découverte récemment à la médecine du travail. Il ne se plaint de rien.

L'interrogatoire retrouve un diabète traité par comprimés chez sa mère, un infarctus du myocarde à 58 ans chez son père. Il fumait un paquet de cigarettes par jour depuis l'âge de 20 ans, il a arrêté depuis 6 mois et grossi depuis de 6 kg. Il boit un verre de vin par jour, fait trois repas par jour : le matin, 5 à 6 tranches de pain beurrées avec du fromage, le midi, et le soir un plat de viande accompagné de pommes de terre ou de pâtes et fromage. Il a bon appétit et mange une assiette pleine. Il ne mange jamais en dehors des repas.

Examen clinique : 100 kg pour 175 cm (surcharge pondérale androïde), tour de taille de 104 cm, pression artérielle à 170/95 mmHg, auscultation cardiaque normale, abolition des pouls pédieux et tibiaux postérieurs, pas de souffle artériel. Abolition des réflexes achilléens. Vous disposez des examens complémentaires récents suivants : glycémie à jeun : 10 mmol/l [1,80 g/l], puis 9,7 mmol/l [1,75 g/l] à un autre examen ; cholestérolémie : 3 g/l [7,8 mmol/l] ; triglycéridémie : 1,75 g/l [1,92 mmol/l].



1) Les résultats des examens dont vous disposez vous permettent-ils de faire le diagnostic de diabète ? Justifiez. Avez-vous besoin d'une hyperglycémie provoquée par voie orale ?
2) Faut-il faire un examen du fond d'œil chez ce patient ? (Justifiez).
3) Quels sont les facteurs de risque cardiovasculaire chez ce patient ?
4) Quel objectif pondéral proposez-vous à ce patient ? Justifiez votre réponse. Quelle analyse faites-vous de ce que mange le patient ? Quels conseils diététiques pratiques proposez-vous à ce patient ?

Quatre mois plus tard, le patient revient vous voir. Il a suivi vos prescriptions. Il pèse 98 kg, pression artérielle à 160/90 mmHg. Glycémie à jeun : 8,25 mmol/l [1,50 g/l] ; postprandiale : 15,4 mmol/l [2,80 g/l] ; hémoglobine glyquée (HbA1c) : 8,2 % ; cholestérol : 6,7 mmol/l [2,66 g/l] ; HDL-cholestérol : 0,77 mmol/l [0,30 g/l] ; LDL-cholestérol : 2,06 g/l [5,31 mmol/l] ; triglycérides : 1,20 g/l [1,37 mmol/l].

1) Qu'est-ce que l'hémoglobine glyquée et que signifie son résultat ? Comment caractérisez-vous le trouble lipidique ?
2) Vous prescrivez à ce patient du Glucophage® 850 (metformine). À quelle classe thérapeutique appartient ce médicament ? Quelle est son action ? Ce médicament est-il justifié dans le cas de ce patient ? Que faut-il vérifier avant cette prescription ?

3) D'autres traitements médicamenteux sont justifiés chez ce patient. Pourquoi? Quels sont vos objectifs thérapeutiques?

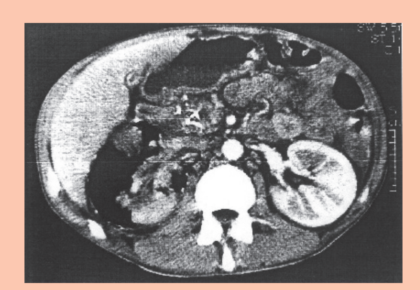
Vous revoyez le patient 3 mois plus tard. Le patient se plaint depuis quelques semaines d'une douleur thoracique antérieure à l'effort, cédant toujours à l'arrêt de celui-ci. Il n'y a pas de gêne thoracique au repos. L'ECG réalisé lors de votre consultation est fourni.

1) Commentez l'ECG.
2) En dehors du traitement symptomatique des crises douloureuses, quel médicament vous paraît indispensable à ce stade, en attendant la coronarographie? Justifiez votre réponse.
3) Quelles précautions spécifiques chez ce patient faudrait-il prendre avant la coronarographie? Pourquoi? Quelles informations préalables sur cet examen apportez-vous au patient en termes compréhensibles (déroulement de l'examen, risques, résultats attendus, conséquences thérapeutiques éventuelles)?

- 2007 :

Une femme de 68 ans, tabagique non sevrée, est hospitalisée pour altération de l'état général. À l'arrivée, la tension artérielle est à 140/80 mmHg, le pouls à 110/min, elle présente une polypnée superficielle. Sa température est de 38,5 °C. On trouve une douleur provoquée lombaire droite modérée et un pli cutané. Le traitement en cours est le suivant : metformine (Glucophage®), simvastatine (Zocor®), hydrochlorothiazide (Esidrex®).

L'ionogramme sanguin est : Na : 137 mmol/l; K : 4 mmol/l; Cl : 108 mmol/l; bicarbonates : 22 mmol/l; urée : 16 mmol/l; créatinine : 150 µmol/l. La glycémie est de 12 mmol/l et la protidémie 82 g/l. Les transaminases (SGOT, SGPT) et la bilirubine sont normales. La NFS montre 15 000 leucocytes/mm^3, 500 000 plaquettes/mm^3 et l'hémoglobine est 14 g/dl. À la bandelette urinaire, on note : une leucocyturie, la présence de nitrites et une glycosurie +, une protéinurie + et l'absence de cétonurie. L'ECBU effectué en ville trouve : 50 000 leucocytes/ml, 75 000 globules rouges/ml, 100 000 bacilles à gram négatif/ml.



1) Le diagnostic proposé est celui d'une infection urinaire. Quels arguments tirés de l'énoncé permettent de l'affirmer?
2) Quels examens complémentaires demandez-vous et qu'en attendez-vous?
3) Vous retenez finalement le diagnostic de pyélonéphrite. Argumentez l'attitude thérapeutique pour cette malade, en précisant les classes thérapeutiques et les modes d'administration.
4) Quels sont les éléments de surveillance pour les 48 prochaines heures?

Quarante-huit heures plus tard l'ECBU revient positif à *Escherichia coli*, l'état clinique de la patiente ne s'améliore pas. Vous demandez un scanner abdominal [voir iconographie].

5) Quel est votre diagnostic? Quel traitement proposez-vous?

Trois mois plus tard, alors qu'elle continue à recevoir metformine (Glucophage®) et simvastatine (Zocor®), la fonction rénale s'aggrave et la créatininémie est à 280 µmol/l.

1) Quelles modifications du traitement proposez-vous?
2) Quelles complications métaboliques de l'insuffisance rénale chronique faut-il rechercher?
3) Quelles mesures faut-il mettre en place pour ralentir la progression de l'insuffisance rénale?

CONSENSUS 

- Principes de dépistage du diabète de type 2, ANAES, février 2003 http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_464100/principes-de-depistage-du-diabete-de-type-2
- Traitement médicamenteux du diabète de type 2, Afssaps/HAS, novembre 2006 http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/cdbc15bbb0fb8157a176cdc3f3479d98.pdf
- ALD n° 8 – Diabète de type 2, HAS, mai 2006. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_419389/ald-n8-diabete-de-type-2
- ALD n° 8 – Diabète de type 1 chez l'adulte, HAS, mai 2006. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_419399/ald-n8-diabete-de-type-1-chez-l-adulte
- ALD n° 8 – Diabète de type 1 chez l'enfant et l'adolescent, HAS, mai 2006. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_419643/ald-n8-diabete-de-type-1-chez-l-enfant-et-l-adolescent

POUR COMPRENDRE…

- Le diabète sucré est un groupe de maladies métaboliques définies par une hyperglycémie chronique.
- Il n'y a pas un diabète mais des diabètes, avec des prises en charge spécifiques et un objectif commun : la prévention des complications de l'hyperglycémie chronique.
- On distingue en particulier deux maladies très différentes :
  - le diabète de type 1, auto-immun ;
  - le diabète de type 2.
- Le seuil de glycémie à jeun définissant le diabète est : ≥ 1,26 g/l [7 mmol/l] à deux reprises.
- L'hémoglobine glyquée (HbA1c) est un marqueur important de l'équilibre glycémique.
- De nombreuses études épidémiologiques ont mis en évidence la prévention des complications du diabète avec l'amélioration de l'équilibre glycémique.
- Cette maladie chronique, prise en charge à 100 % par la sécurité sociale, est devenue un problème de santé publique :
  - prévalence du diabète en augmentation (4 % en France), surtout concernant le diabète de type 2 ;
  - poids des complications :
    - 13 % des dialysés sont diabétiques ;
    - la rétinopathie diabétique est la première cause de cécité avant 50 ans dans les pays développés ;
    - 5 % à 10 % des diabétiques subissent une amputation d'orteil ou de pied ou de jambe ;
    - 20 % des diabétiques de type 2 ont une complication de leur diabète lors du diagnostic ;
  - coût du diabète, qui représente 10 % des dépenses de santé.

Généralités

I. DÉFINITIONS

A. Diabète et anomalies de la glycorégulation

1. Diabète sucré

Définition : Groupe de maladies métaboliques caractérisées par une hyperglycémie chronique résultant d'un défaut de la sécrétion de l'insuline ou d'un défaut de l'action de l'insuline ou de ces deux anomalies associées.

- Diagnostic de diabète :
  - il est biologique ;
  - il existe trois façons différentes qui, en l'absence d'une hyperglycémie évidente devront être confirmées par une deuxième mesure (*tableau 233-I*) ITEM 4 :

Tableau 233-I. Définition du diabète et des anomalies de la glycorégulation

		g/l	mmol/l
Diabète	Glycémie à jeun *et/ou* Glycémie 2 heures après charge en glucose	≥ 1,26 ≥ 2	≥ 7,0 ≥ 11,1
Intolérance au glucose	Glycémie à jeun et Glycémie 2 heures après charge en glucose	< 1,26 ≥ 1,4	< 7,0 ≥ 7,8
Hyperglycémie modérée à jeun	Glycémie à jeun *et* Glycémie 2 heures après charge en glucose	≥ 1,10 et < 1,26 < 1,4	≥ 6,1 et < 7 < 7,8

- symptômes de diabète (polyurie, polydipsie, amaigrissement inexpliqué, somnolence, voire coma) et glycémie quelle que soit l'heure ≥ 2,00 g/l [11,1 mmol/l] ;
- glycémie à jeun (après plus de 8 heures de jeûne) ≥ 1,26 g/l [7,00 mmol/l] ;
- glycémie 2 heures après une charge de 75 g de glucose lors d'une hyperglycémie provoquée par voie orale ≥ 2,00 g/l [11,1 mmol/l].

■ Une hyperglycémie sévère constatée dans des situations de stress aigu infectieux, traumatique, circulatoire ou autre ne permet pas de porter le diagnostic de diabète.

■ L'hyperglycémie chronique est associée, à terme, à des complications organiques spécifiques touchant particulièrement les yeux, les reins, les nerfs, le cœur et les vaisseaux.

2. Anomalies de la glycorégulation

Définition : Intolérance au glucose et hyperglycémie modérée à jeun (*tableau 233-I*). Elles sont considérées comme à risque de progression vers le diabète et la macroangiopathie.

B. Diabète et syndrome métabolique

■ Le syndrome métabolique correspond à un ensemble d'anomalies cliniques et métaboliques fréquemment associées chez les personnes dont le risque de diabète et de maladie cardiovasculaire est élevé.

■ Les critères définissant le syndrome métabolique sont dans le *tableau 233-II*.

■ La fréquence du syndrome métabolique varie selon la définition mais augmente nettement avec l'âge. Plus de 33 % des adultes en sont atteints en France. La présence d'un syndrome métabolique prédit bien le risque de survenue d'un diabète : 60 % des personnes présentant un syndrome métabolique deviennent diabétiques dans les huit années qui suivent.

■ Le concept de syndrome métabolique souligne le fait que l'obésité abdominale est très souvent associée aux autres anomalies métaboliques : le tour de taille prédit mieux que le poids le risque cardiovasculaire et la découverte d'un facteur de risque amène souvent à en découvrir plusieurs autres. De plus, ce concept souligne la notion de continuum dans l'histoire naturelle des anomalies métaboliques ; par exemple, pour le diabète, le continuum est : tolérance au glucose normale, puis intolérance au glucose, puis diabète franc, avec une accentuation du risque métabolique global le long de ce continuum.

Tableau 233-II. Définitions du syndrome métabolique
Critères NCEP/ATP III (*National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*), IDF (*International Diabetes Federation*) 2005 et IDF 2009.

	NCEP/ATPIII (2001)	IDF (2005)	IDF/AHA/NHLBI (2009)
	3 des 5 critères suivants :	Tour de taille + 2 des 4 autres critères :	3 des 5 critères suivants :
Tour de taille élevé	≥ 102 cm : hommes ≥ 88 cm : femmes	Indispensable, avec seuils ethno-centrés Origine européenne : ≥ 94 cm : hommes ≥ 80 cm : femmes	Seuils ethno-centrés, reprenant les seuils IDF 2005 pour les non-Européens et laissant le choix entre seuils IDF et seuils NCEP/ATP III pour ceux d'origine européenne
Triglycérides élevés	> 1,5 g/l ou traitement	> 1,5 g/l ou traitement	> 1,5 g/l ou traitement
HDL-cholestérol bas	< 0,40 g/l : hommes < 0,50 g/l : femmes	< 0,40 g/l : hommes < 0,50 g/l : femmes	< 0,40 g/l : hommes < 0,50 g/l : femmes
PA élevées	PAS ≥ 130 mmHg et/ou PAD ≥ 85 mmHg ou traitement	PAS ≥ 130 mmHg et/ou PAD ≥ 90 mmHg ou traitement	PAS ≥ 130 mmHg et/ou PAD ≥ 85 mmHg ou traitement
Glycémie à jeun élevée	≥ 1,1 g/l ou traitement	≥ 1,0 g/l ou traitement	≥ 1,0 g/l ou traitement

- Cependant, la définition de ce syndrome ne considère pas l'intensité des anomalies qui le composent et qui sont impliquées dans la détermination du niveau de risque cardiovasculaire. Une autre limite de ce syndrome est de ne pas avoir de traitement spécifique autre que l'approche thérapeutique de chacun des facteurs de risque qui le composent.
- Sur le plan physiopathologique, le syndrome métabolique se définit par un état d'insulinorésistance. L'accumulation de graisse hépatique, l'insulinorésistance et les anomalies du métabolisme glucidique sont en étroite relation : ils s'induisent et se renforcent.

II. ÉPIDÉMIOLOGIE

- Prévalence du diabète : 2 % à 6 % de la population selon les études.
- Selon l'étude ObEpi (2009), 5,4 % de la population adulte française est diabétique dont 4,8 % diabétique de type 2 (*tableau 233-III*).

Tableau 233-III. Épidémiologie des diabètes de type 1 et type 2

	Diabète de type 1	Diabète de type 2
Fréquence	≈ 10 %	≈ 90 %
Âge de début	< 20 ans	> 40 ans
Facteur héréditaire	Faible	Fort
Gravité immédiate	Évolution vers l'acidocétose	Non
Obésité	Non	Oui
Signes auto-immuns	Oui	Non
Type HLA	B8, B15, B18, DR3, DR4	Plusieurs selon les études
Insulinosécrétion	0	Carence relative
Insulinorésistance	Non	Oui
Complications	Oui	Oui

III. CLASSIFICATION ÉTIOLOGIQUE DES DIABÈTES SUCRÉS

Elle fait l'objet du *tableau 233-IV*.

Tableau 233-IV. Diabètes sucrés

I. Diabète de type 1 Destruction des cellules β conduisant habituellement à une carence en insuline absolue
II. Diabète de type 2 Spectre variable d'une résistance à l'action de l'insuline prédominante avec déficit insulinosécrétoire relatif à un déficit insulinosécrétoire prédominant avec résistance à l'action de l'insuline
III. Autres types de diabète A. Défauts génétiques de la fonction des cellules β – MODY 3, gène *HNF-1α* situé sur le chromosome 12 – MODY 2, gène de la glucokinase situé sur le chromosome 7 – MODY 1, gène *HNF-4α* situé sur le chromosome 20 – Mutation de l'ADN mitochondrial – Autres
B. Défauts génétiques de l'action de l'insuline – Insulinorésistance de type A – Lépréchaunisme – Syndrome de Rabson-Mendenhall – Diabète lipoatrophique – Autres
C. Diabètes pancréatiques – Pancréatites ITEM 269 – Traumatisme/pancréatectomie – Cancer du pancréas ITEM 155 – Mucoviscidose – Hémochromatose ITEM 242 – Pancréatite fibrocalculeuse – Autres
D. Endocrinopathies – Acromégalie ITEM 220 – Syndrome de Cushing – Glucagonome – Phéochromocytome – Hyperthyroïdie ITEM 246 – Somatostatinome – Hyperaldostéronisme primaire – Autres
E. Diabètes induits par les médicaments – Vacor (raticide) – Pentamidine – Acide nicotinique – Glucocorticoïdes – Hormones thyroïdiennes – Diazoxide – Agonistes β-adrénergiques – Diurétiques thiazidiques – Diphénylhydantoïne – Interféron α – Autres
F. Infections – Rubéole congénitale – CMV (cytomégalovirus) – Autres
G. Formes de diabètes liés à une pathologie du système immunitaire – *Stiff man syndrome* – Anticorps dirigés contre le récepteur à l'insuline – Autres

H. Autres syndromes génétiques s'accompagnant parfois d'un diabète
- Trisomie 21
- Syndrome de Klinefelter
- Syndrome de Turner
- Syndrome de Wolfram
- Ataxie de Friedrich
- Chorée de Huntington
- Syndrome de Lawrence-Moon-Biedl-Bardet
- Dystrophie myotonique de Steinert
- Porphyries
- Syndrome de Prader-Willi-Labhart
- Autres

IV. Diabète gestationnel
Voir ITEM 17

D'après *Diabète et maladies métaboliques*, L. Perlemuter, G. Collin de l'Hortet et I-L. Sébam, Masson, 2003, p. 81.

Diabète de type 1 non compliqué

Définition : Le diabète insulinodépendant, ou type 1 ou diabète maigre, est une maladie auto-immune détruisant les cellules β du pancréas conduisant à l'absence d'insuline et donc à l'hyperglycémie.

I. ÉPIDÉMIOLOGIE

- Prévalence : 0,6 % de la population en France en 2009, soit environ 10 % des diabètes.
- Incidence : 7,8 nouveaux cas par an pour 100 000 habitants, en augmentation.
- L'incidence varie avec (*tableau 233-V*) :
  - l'âge (maximale entre 4 et 10 ans, puis décroissance et stabilité jusqu'à 20 ans) ;
  - l'ethnie (gradient nord-sud en Europe) ;
  - la saison (surtout hiver, automne) ;
  - les facteurs socio-économiques ;
  - les facteurs génétiques :
    - HLA-B8, B15, B18 : risque relatif de 2 à 4 ;
    - HLA-DR3 et DR4 : risque relatif de 3 à 6.

Tableau 233-V. Risque de développer un diabète de type 1 en France
Source : Collège des enseignants d'endocrinologie, diabète et maladies métaboliques

Risque dans la population générale	0,4 %
Apparenté de 1er degré	5 %
Deux parents diabétiques	30 %
Apparenté du 1er degré avec HLA identique	12 %
Apparenté du 1er degré avec HLA identique DR3 ou DR4	16 %
Jumeaux	50 %
Jumeaux avec HLA-DR3 ou DR4	70 %

II. PHYSIOPATHOLOGIE ITEM 116

- Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune, correspondant à la destruction progressive des cellules β des îlots de Langerhans, qui synthétisent l'insuline, aboutissant à une carence en insuline.
- L'hyperglycémie ne se révèle que lorsque 90 % des cellules sont détruites.
- La survenue du diabète de type 1 implique des facteurs génétiques prédisposants, des facteurs déclenchants et le développement d'un processus auto-immun.

1. Facteurs génétiques prédisposants

Terrain génétique de susceptibilité dans le diabète de type 1 :

- maladie polygénique, chez les Caucasiens : 90 % des sujets qui développent un diabète de type 1 dans l'enfance sont HLA-DR3 et/ou HLA-DR4;
- taux de concordance entre jumeaux de 50 %, ce qui implique d'autres facteurs.

2. Facteurs environnementaux initiant le processus auto-immun

- De nombreux facteurs sont évoqués :
  - infection virale (rubéole, CMV, oreillons, coxsackie);
  - facteurs diététiques (introduction précoce du lait de vache dans l'alimentation du nouveau-né);
  - facteurs toxiques.
- Ces facteurs sont différents des facteurs révélateurs de l'hyperglycémie : facteurs émotionnels (choc affectif), pathologie intercurrente retrouvés dans les semaines précédant la découverte de la maladie et qui sont des facteurs de décompensation.

3. Processus auto-immun

- Cible : cellules β des îlots de Langerhans, créant une insulite.
- Réaction immunitaire dans les îlots de Langerhans :
  - réaction de l'immunité cellulaire avec augmentation des lymphocytes B, du rapport lymphocytes T4/T8, des lymphocytes T activés et diminution des lymphocytes T suppresseurs;
  - immunité humorale avec autoanticorps impliqués secondairement dans la destruction des cellules β.
- Au moins un des anticorps suivants est détectable dans 85 % des cas :
  - autoanticorps anti-cellules des îlots : ICA (très spécifiques chez les sujets jeunes, disparaissent ensuite chez la majorité des patients);
  - autoanticorps anti-insuline (présents avant tout traitement par insuline);
  - autoanticorps anti-décarboxylase de l'acide glutamique (anti-GAD), dans 85 % des diabètes récents;
  - autoanticorps anti-IA-2, témoins de l'imminence de la maladie clinique (anticorps dirigé contre une phosphatase membranaire des cellules β).
- D'autres maladies auto-immunes sont fréquemment associées : présence d'auto-
O anticorps spécifiques d'organe dans 15 % des cas.

- Conséquences cliniques :
  – carence en insuline : le glucose ne peut plus pénétrer dans les cellules utilisatrices (muscles, graisse, foie, reins), sauf les cellules cérébrales (passage libre) ;
  – hyperglycémie atteignant rapidement 3 à 4 g/l ;
  – polyurie du fait du pouvoir osmotique du glucose ; le seuil de réabsorption de glucose par le rein est atteint (1,80 g/l), provoquant une glycosurie avec polyurie osmotique ;
  – polydipsie : augmentation de la soif pour compenser la déshydratation ;
  – polyphagie, car les cellules utilisatrices de glucose sont en état de jeûne ;
  – amaigrissement du fait de la carence relative en glucose provoquant l'utilisation d'autres substrats : lipolyse et catabolisme protidique ;
  – cétose : en rapport avec la lipolyse (l'acétyl-CoA, produite en quantité trop importante par rapport aux capacités d'utilisation par le cycle de Krebs, est dérivée vers la voie des corps cétoniques d'où production d'acide acido-acétique et d'acides β-hydroxybutyrique dont le produit final est l'acide acéto-acétique ou acétone) ;
  – acidose : les acides cétoniques sont des acides forts, totalement ionisés au pH plasmatique.
- Particularité du diabète de type 1 lent : évolution vers l'insulinopénie complète très étalée dans le temps chez des patients de plus de 40 ans, avec ou sans surpoids, avec une glycémie modérée, sans cétose, contrôlée initialement par traitement oral. L'interrogatoire retrouve des maladies auto-immunes et, biologiquement, les anticorps anti-îlots sont positifs.

III. SIGNES CLINIQUES DU DIABÈTE DE TYPE 1 : CIRCONSTANCES DE DIAGNOSTIC

- Terrain : enfant, adulte jeune.

O

- Syndrome cardinal de la forme classique (*fig. 233-1*) :
  – symptômes d'hyperglycémie : polyurie, polydipsie ;
  – polyphagie ;
  – signes de carence en insuline :
    • amaigrissement rapide et massif ;
    • cétonurie franche.

- Symptomatologie explosive : en quelques semaines.
- Forme extrême : coma acidocétosique.
- Type 1 lent, ou LADA : début tardif et progressif comme le diabète de type 2 mais avec anticorps positifs (10 % des diabétiques de type 2).
- Découverte systématique d'une hyperglycémie ou d'une glycosurie : le caractère insulinodépendant est alors difficile à affirmer, l'absence de surcharge pondérale, d'antécédents familiaux et le jeune âge sont des éléments d'orientation.

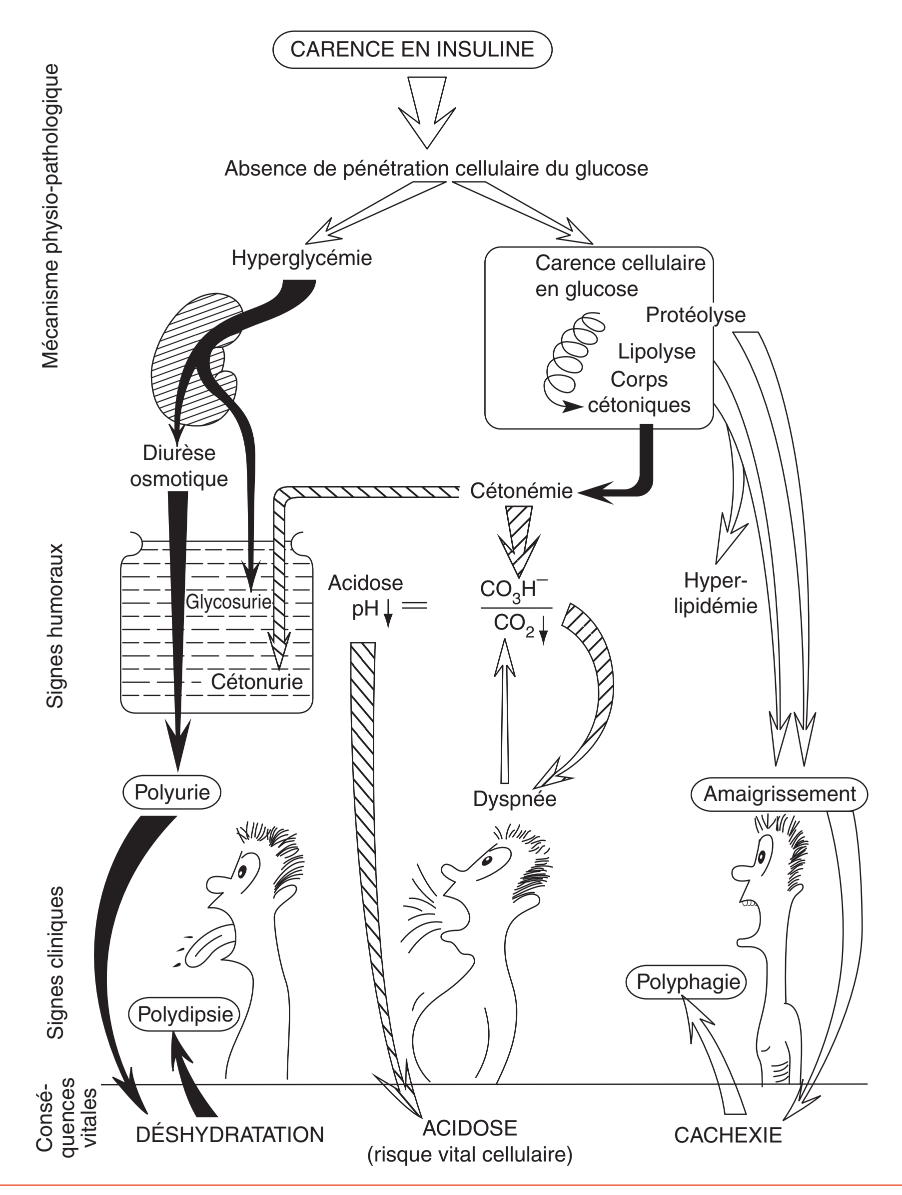


Fig. 233-1. Conséquences de la carence en insuline.
Source : *Diabète et maladies métaboliques.* L. Perlemuter *et al.*, Masson, 2003 : p. 156.

IV. DIAGNOSTIC POSITIF

1. Diagnostic du diabète

0

- Glycémie à jeun > 1,26 g/l [7 mmol/l] à deux reprises.
- *Ou* : glycémie 2 heures après charge orale de 75 g de glucose > 2 g/l.
- *Ou* : glycémie à n'importe quel moment de la journée > 2 g/l avec des symptômes.

2. Diagnostic du caractère insulinodépendant du diabète

- Cétonurie importante.
- Autoanticorps anti-GAD, anti-ICA, anti-insuline, anti-IA-2 positifs ; mais leur absence n'élimine pas le diagnostic.

3. Diagnostic de gravité

- Recherche de troubles hydroélectrolytique et d'insuffisance rénale aiguë par ionogramme sanguin, créatininémie, protidémie : déshydratation, insuffisance rénale aiguë fonctionnelle, dyskaliémie (hyperkaliémie ou, plus grave, hypokaliémie).

- Recherche d'une acidose : gaz du sang et bicarbonates.
- Recherche d'un facteur déclenchant : infection (NFS, CRP, ECBU, radiographie de thorax), cardiopathie ischémique (enzymes cardiaques, ECG).

V. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

- Hyperglycémie secondaire à une pathologie intercurrente ou iatrogène.
- Autres causes de diabète :
  - diabète génétique monogénique :
    - MODY (*Maturity Onset Diabete of the Young* : diabète non insulinodépendant de caractère familial, monogénique, autosomique dominant survenant chez des sujets jeunes) ;
    - diabète mitochondrial ;
  - diabète pancréatique :
    - pancréatite chronique ITEM 269 ;
    - cancer du pancréas ITEM 155 ;
    - hémochromatose ITEM 242 ;
    - mucoviscidose ;
  - inhibition fonctionnelle de l'insulinosécrétion :
    - hypokaliémie (diurétiques sulfamidés, laxatifs, hyperaldostéronismes) ;
    - diabète transitoire induit par un jeûne prolongé avec dénutrition ;
    - phéochromocytome (rare) ;
    - somatostatinome (rarissime) ;
  - glucagonome : lésions cutanées spécifiques ;
  - défauts génétiques de l'action de l'insuline : insulinorésistance primitive profonde avec acanthosis nigricans (diabète lipoatrophique, anomalie ou absence des récepteurs à l'insuline) ;
  - insulinorésistance secondaire (hypercorticisme, acromégalie) ;
  - diabètes iatrogènes ;
  - décompensation transitoire d'un diabète de type 2.

VI. ÉVOLUTION

A. Pronostic immédiat

Le pronostic immédiat dépend du facteur déclenchant et de l'évolution vers l'acidocétose.

1. Facteurs déclenchants, à rechercher systématiquement

- Infections bactériennes (pulmonaire, urinaire, cutanée), virales, mycosiques.
- Maladies sous-jacentes (inflammatoire, vasculaire, néoplasique, métabolique).
- Médicaments hyperglycémiants (corticoïdes surtout).
- Tableau chirurgical.
- Stress.
- Grossesse.

2. Évolution vers l'acidocétose

- Rechercher les premiers symptômes :
  - troubles digestifs (douleurs abdominales, nausées, vomissements);
  - troubles nerveux (somnolence, obnubilation, coma);
  - troubles respiratoires (dyspnée ample et profonde de Kussmaul);
  - glycémie capillaire élevée;
  - déshydratation.
- Rechercher les signes biologiques :
  - corps cétoniques à la bandelette urinaire;
  - fausse hyponatrémie sur le ionogramme;
  - acidose et diminution des bicarbonates sur les gaz du sang.
- Traiter en urgence par insulinothérapie et réhydratation.

B. Pronostic à moyen terme

- Après la prise en charge initiale, période de rémission partielle fréquente, transitoire (« lune de miel »).
- Retour à l'insulinodépendance en quelques mois à un an.
- Pendant les premières années : insulinosécrétion résiduelle minime possible, facilitant l'équilibre du diabète.
- Après 5 ans, insulinodépendance en générale totale, avec épuisement de l'insulinosécrétion résiduelle (peptide C négatif).

C. Pronostic à long terme

Il dépend des :

- complications chroniques : favorisées par un diabète ancien, un contrôle glycémique médiocre, d'autres facteurs de risque cardiovasculaires, des facteurs génétiques défavorables;
- décompensations aiguës : hypoglycémie, acidocétose, coma hyperosmolaire;
- facteurs liés au diabète lui-même : facilité du contrôle glycémique;
- facteurs liés au patient : éducation, compréhension, savoir-faire.

Bilan à réaliser lors de la découverte d'un diabète de type 1

- Bilan étiologique :
  - dosages des anticorps anti-cellules d'îlots, anti-insuline, anti-GAD, anti-IA-2;
  - dosages de l'insulinémie et du peptide C (facultatif);
  - abdomen sans préparation et échographie pancréatique : selon l'âge (inutile chez le jeune), pour éliminer une pancréatite chronique ou un cancer du pancréas;
  - coefficient de saturation de la transferrine devant un tableau évocateur d'hémochromatose;
  - recherche de pathologies génétiques devant un tableau évocateur de MODY;
  - typage HLA;
  - enquête familiale.
- Recherche de complications du diabète :
  - examen clinique complet (notamment recherche de neuropathie et examen cardiovasculaire complet);

– bilan microangiopathique : fond d'œil ou rétinographe, urémie, créatininémie, protéinurie ou microalbuminurie ;
– bilan macroangiopathique :
  • ECG de repos ;
  • si symptômes ou anomalie : épreuve d'effort ;
– en cas d'absence de pouls périphérique ou en cas de souffle vasculaire : échographie-Doppler artériel des membres inférieurs et/ou des troncs supra-aortiques.

■ Recherche d'autres facteurs de risque cardiovasculaire :
– bilan lipidique : EAL (exploration d'une anomalie lipidique) ;
– mesure de la pression artérielle ;
– recherche d'un tabagisme ;
– recherche d'antécédents familiaux cardiovasculaires.

■ Recherche de facteurs déclenchants :
– NFS, CRP ;
– ECBU ;
– radiographie de thorax ;
– examen cutané complet ;
– TSH.

■ Recherche d'autres signes de maladie auto-immune :
– anticorps antithyroïdiens ;
– recherche de signes cliniques de maladie cœliaque.

■ Recherche de signes de gravité :
– cétonurie ;
– gaz du sang, bicarbonates ;
– réserve alcaline ;
– kaliémie ;
– créatininémie.

VII. TRAITEMENT DU DIABÈTE DE TYPE 1

Traitement à vie, pluridisciplinaire, individualisé, avec prise en charge à 100 %. O

A. Objectifs

■ Traitement vital.

■ Traitement pour réduire le risque de complications à long terme : un bon équilibre glycémique (HbA1c < 7 % soit une glycémie moyenne inférieure à 1,50 g/l) permet de prévenir l'apparition des complications sévères de microangiopathie (rétinopathie, glomérulopathie et neuropathie) et de macroangiopathie.

B. Moyens thérapeutiques

La prise en charge repose sur : O

■ l'éducation thérapeutique ITEM 1 ;

■ la modification du mode de vie, des règles hygiéno-diététiques (alimentation équilibrée adaptée au mode de vie et pratique régulière d'une activité physique) ;

■ l'insulinothérapie à vie (plusieurs injections quotidiennes nécessaires) ;

- le traitement des autres facteurs de risque cardiovasculaire (contrôle lipidique et de la pression artérielle, sevrage tabagique);
- le dépistage des complications du diabète;
- la prise en charge médicale adaptée (contraception, programmation des grossesses, traitement des infections).

C. Éducation thérapeutique

- Apprentissage et évaluation des connaissances du patient et de son entourage proche à chaque consultation.
- Apprentissage de la reconnaissance des signes précoces d'hypoglycémie et d'acidocétose.

Éducation du patient diabétique et de son entourage

- Sur sa maladie : nature de la maladie, mécanismes du diabète, risques à court et à long terme, facteurs de décompensation.
- Sur l'insuline : techniques de conservation, techniques d'injection, modalités d'adaptation des doses.
- À l'autosurveillance glycémique : importance et modalités de cette autosurveillance.
- À la diététique : apprentissage d'un régime équilibré, de l'apport glucidique des aliments, éviter la surcharge pondérale.
- À la conduite à tenir en cas d'urgence : en cas d'hypoglycémie, en cas d'acidocétose débutante.
- À l'hygiène corporelle : au niveau des pieds surtout.
- À maintenir les vaccinations à jour.

D. Insulinothérapie : à vie, quotidienne

- À débuter en milieu hospitalier spécialisé pour l'éducation du patient.
- Pour obtenir un bon équilibre glycémique, les schémas d'insulinothérapie actuellement proposés visent à reproduire l'insulinosécrétion physiologique : insulinosécrétion basale continue, à laquelle viennent s'ajouter des pics insulinosécrétoires adaptés lors des repas, c'est-à-dire un **schéma « basal-bolus »** réalisé :
  - soit par l'association de bolus d'insuline rapide injectés avant chaque repas (au moins 3 par jour) à une insulinothérapie de base réalisée de façon variable selon les malades et selon les équipes : injection d'insuline ultra-lente ou d'insuline lente matin et soir ou seulement le soir;
  - soit par l'utilisation d'une pompe portable perfusant par voie sous-cutanée de l'insuline rapide avec un débit de base continu éventuellement modulé pour couvrir les besoins nocturnes et des bolus à la demande lors des repas.

- Objectifs glycémiques :
  - objectifs de stricts normoglycémie chez le sujet jeune : 0,7 à 1,4 g/l;
  - but : obtenir le meilleur équilibre glycémique possible en choisissant l'insulinothérapie la plus confortable et en maîtrisant les variations physiologiques de la glycémie.

Tableau 233-VI. Principales catégories d'insuline

		Délai d'action	Durée d'action
Insuline ultrarapide (analogue)	*Humalog* *Novorapid* *Apidra*	5 minutes	3 à 4 heures
Insuline ordinaire ou rapide	*Actrapid* *Umuline rapide* *Insuman rapide*	15 à 30 minutes	4 à 6 heures
Insuline semilente	*Insulatard* *Umuline NPH* *Insuman Basal*	1 heure 30 minutes	12 à 16 heures
Insuline ultralente (analogue)	*Lantus* *Levemir*	4 heures	20 à 24 heures
Mélanges d'insuline	*Novomix* 30/50/70 *Humalog mix*25/50	15 à 30 minutes	12 à 16 heures

1. Types d'insuline

On distingue deux grands types d'insuline *(tableau 233-VI)* :

- l'insuline humaine, possédant la même structure que l'insuline produite par un pancréas humain ;
- l'insuline analogue, de structure modifiée pour changer sa vitesse et sa durée d'action.

2. Moyens d'injection

a) Stylos à insuline (seringues préremplies)

- Avantages : injection discrète, confort d'utilisation, facilité à l'enseignement.
- Cartouches d'insuline remplaçables ou stylos jetables.

b) Seringues jetables graduées

- Leur utilisation diminue depuis la mise sur le marché des stylos à insuline.
- Elles présentent l'avantage de faire des mélanges d'insulines injectables simultanément (NPH + rapide), mais le risque d'erreur dans la prise de dose est important du fait de la fine graduation, surtout en cas de mauvaise acuité visuelle.

c) Pompes à insuline

- Indications :
  - taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) toujours trop important malgré le traitement mis en place ;
  - variations glycémiques importantes avec hypoglycémies fréquentes ;
  - nécessité d'un équilibre parfait, d'une optimisation maximale du diabète, par exemple dans le cas d'une grossesse.
- Contre-indications : manque de motivation, existence de troubles psychiatriques graves pouvant rendre le maniement de la pompe ou le suivi médical difficile.
- Avantages :
  - précision, finesse du débit de base permettant une modulation extrême de l'administration d'insuline ;
  - avec la pompe, c'est une piqûre tous les trois jours contre une moyenne de quatre injections quotidiennes en multi-injections.

- Inconvénients :
  – témoin permanent de la maladie que l'on porte sur soi ;
  – nécessite une formation spécifique des patients et une surveillance par des équipes médicales référentes ;
  – demande une certaine compréhension de la technologie ;
  – les contrôles glycémiques doivent être nombreux pour s'assurer du bon fonctionnement de la pompe, prévenir l'acidocétose et éviter les hypoglycémies.

3. Sites d'injection

- Identiques pour les injections au stylo ou à la seringue :
  – abdomen, sauf à proximité immédiate du nombril (> 1 cm) ;
  – bras : face antéro-externe ;
  – cuisse : face antéro-externe ;
  – fesse : quadran supérieur externe.
- Pour les pompes à insuline, sites d'injection moins nombreux (abdominal).
- Ils influencent la vitesse d'absorption de l'insuline : l'abdomen est le site où l'absorption est la plus rapide, puis le bras et enfin les cuisses.
- Ils doivent varier le plus souvent possible pour éviter l'apparition des lipodystrophies.

4. Conservation

- Stabilité à 25 °C pendant 24 à 36 mois (donc il n'est pas nécessaire de garder le flacon en cours d'utilisation au réfrigérateur).
- En revanche, les réserves d'insuline doivent être conservées entre 2 °C et 15 °C, sans être congelées.
- Coton et alcool non indispensables : une peau propre suffit.

5. Doses

- Dose totale quotidienne d'insuline : 0,7 à 0,9 unité par kg par jour.
- Répartition : 50 % de la dose en basal et 50 % en rapide (cette dernière étant à diviser en 3 pour les 3 repas).

6. Règles de l'insulinothérapie

a) Définir la bonne dose d'insuline basale

- Il s'agit de maintenir la glycémie stable à distance des repas afin de limiter le risque d'hypoglycémies.
- *En pratique* : Contrôle de la glycémie au coucher et adaptation de la dose d'insuline basale en fonction de la différence glycémie au coucher/glycémie au réveil.

b) Apprendre au malade la triple adaptation des doses d'insuline ultra-rapide

- L'adaptation rétrospective en fonction des résultats glycémiques des jours précédents.
- L'adaptation immédiate, fondée sur la glycémie du moment : augmentation de la dose d'insuline rapide de 1 ou 2 unités si la glycémie est élevée. C'est la « gamme » d'insuline (voir encadré).
- L'adaptation prospective, tenant compte de la quantité de glucides du repas à venir et de l'activité physique prévisible des heures suivantes.

c) Concernant les techniques d'injection de l'insuline

Garder le même territoire d'injection pour un moment donné de la journée, mais en variant de quelques centimètres le point d'injection (afin d'éviter la constitution de lipohypertrophies perturbant de façon anarchique la résorption de l'insuline).

d) Apprendre au malade à prévenir et à traiter l'hypoglycémie

Voir « Hypoglycémie » ITEM 206.

Exemple de prescription d'une « gamme » d'insuline

- Exemple chez une personne de 60 kg sur la base de 0,7 unité/kg par jour répartie en 0,4 unité/kg pour les insulines lentes et 0,3 unité/kg pour les insulines rapides.
- Insuline ultralente *Lantus* 24 unités le soir.
- Insuline ultrarapide (*Humalog*, *Novorapid*, *Apidra*) en fonction de la glycémie instantanée :

Glycémie	Matin	Midi	Dîner	Coucher
< 0,80 g/l	5 unités après resucrage	5 unités après resucrage	5 unités après resucrage	Collation
≥ 0,80 g/l	5 unités	5 unités	5 unités	Collation
≥ 1,20 g/l	6 unités	6 unités	6 unités	0
≥ 1,60 g/l	7 unités	7 unités	7 unités	0
≥ 2 g/l	8 unités	8 unités	8 unités	0

E. Règles hygiéno-diététiques

- Limiter la consommation d'alcool.
- Alimentation équilibrée, limitée en glucides à fort index glycémique.
- Nécessité de connaître les équivalences glucidiques :
  - 50 g de pain apportent 25 g de glucides ;
  - 150 g de féculents (cuits) apportent également 25 à 30 g de glucides :
    - 3 pommes de terre (de la taille d'un œuf) ;
    - 5 cuillerées à soupe de pâtes ou de semoule (couscous et taboulé) ou de haricots secs ;
    - 7 cuillerées à soupe de riz ou de lentilles ;
    - 4 cuillerées à soupe de purée (200 g).
- Pratique d'une activité physique régulière.
- Arrêt du tabac.

F. Surveillance

1. Autosurveillance

- Glycémie capillaire avant chaque repas et au coucher, en cas de signes d'hypoglycémie, avant de conduire, avant et pendant une activité physique.
- Glycosurie et cétonurie : à rechercher si glycémie capillaire > 2,5 g/l pour rechercher un début de décompensation acidocétosique.

2. Surveillance médicale

a) Objectifs

- Chez l'enfant et l'adolescent, vérifier :
  - la croissance, le développement, le stade pubertaire ;
  - les connaissances et les changements psychologiques ;
  - les zones et les techniques d'injection ;
  - le niveau d'HbA1c qui reflète l'équilibre glycémique (*tableau 233.VII*) en l'absence d'anomalie de l'hémoglobine ;
  - l'autonomie de prise en charge et l'autosurveillance glycémique ;
  - la tolérance du traitement ;
  - l'observance (traitement pharmacologique et mesures hygiéno-diététiques) ;
  - l'apparition ou la survenue de nouveaux facteurs de risque ;
  - l'apparition de complications du diabète (œil, rein, pied, systèmes nerveux et cardiovasculaire) ;
  - les maladies associées (goitre/dysthyroïdie, maladie cœliaque).
- Chez les femmes en âge de procréer : programmation de la grossesse et contraception adaptée.

b) Moyens

- Consultation de diabétologie trimestrielle avec, annuellement, réalisation d'un examen cardiovasculaire complet, recherche de neuropathie et ECG.
- Examens complémentaires réguliers.

 **CONSENSUS**

ALD n° 8 – Diabète de type 1 chez l'adulte (HAS, mai 2006)

Examens biologiques :
- HbA1c, suivi systématique, 4 fois par an ;
- glycémie veineuse à jeun (contrôle de l'autosurveillance glycémique, chez les patients concernés), 1 fois par an ;
- bilan lipidique (CT, HDL-C, TG, calcul du LDL-C), 1 fois par an ;
- microalbuminurie, 1 fois par an ;
- créatininémie à jeun, 1 fois par an ;
- calcul de la clairance de la créatinine (formule de Cockroft), 1 fois par an.

- Bilan ophtalmologique :
  - dépistage annuel de la rétinopathie diabétique par photographies du fond d'œil, avec ou sans dilatation pupillaire ou ophtalmoscopie indirecte à la lampe à fente, avec dilatation pupillaire, réalisée par un ophtalmologiste si les photographies du fond d'œil ne sont pas interprétables.
  - fréquence des examens adaptée à l'âge et à l'équilibre glycémique.
- Bilan dentaire : annuel.

G. Particularités du traitement chez l'enfant diabétique de type 1

1. Objectifs du traitement

- Permettre un équilibre optimal du diabète :
  - HbA1c acceptable (< 7,5 %, par exemple) ;

Tableau 233-VII. Valeur de l'hémoglobine glyquée en fonction de la glycémie moyenne

Glycémie moyenne	HbA1c
1,2 g/l	6 %
1,5 g/l	7 %
1,8 g/l	8 %
Chaque augmentation de 0,3 g/l	Augmentation de 1 %

- pas d'acidocétose ;
- pas ou peu d'hypoglycémies.

■ Éviter les complications chroniques du diabète.

■ Assurer une croissance normale.

■ Être compatible avec une vie aussi normale que possible : éviter les interdits pour que l'enfant accepte mieux les contraintes.

2. Difficultés

■ Appétit souvent variable.

■ Niveau d'activité imprévisible.

■ Apprentissages scolaires influencés par les grands écarts glycémiques (hypoglycémies, hyperglycémies).

■ Non-autonomie avant l'adolescence (et encore…).

■ Infections fréquentes.

■ Difficultés à dépister les hypoglycémies.

■ À l'adolescence : intolérance aux contraintes, besoin de « normalité », insulinorésistance liée aux modifications hormonales, difficulté pour les parents de trouver leur juste place, difficulté du passage chez l'endocrinologue adulte.

■ Troubles du comportement alimentaire fréquents.

3. Soins de l'enfant diabétique

■ Mesures de glycémie avant les repas et au coucher, lors de malaises (hypo- et hyperglycémiques) : l'autonomie est acquise vers l'âge de 5 ans mais vers 7 ans pour l'interprétation.

■ Insuline.

■ Contrôle de l'alimentation :

- alimentation adaptée plutôt que « régime », applicable à toute la famille (habitudes familiales), quantitativement normale et adaptée à l'âge et aux besoins de l'enfant, régulière en rythme et adaptée au schéma d'insulinothérapie (pics d'insulinémie lors des pics d'absorption de glucides) ;
- nécessite une éducation permanente de la famille et de l'enfant.

■ Bon support familial et scolaire : pour que l'enfant ait une vie comparable aux autres enfants, lui apporter un support plutôt que de le surprotéger.

■ Suivi médical en équipe multidisciplinaire.

4. Objectifs glycémiques

Ils sont fonction de l'âge (*tableau 233-VIII*).

Tableau 233-VIII. Objectifs glycémiques chez l'enfant

Âge	Glycémie préprandiale
< 5 ans	6–12 mmol/l*
5–12 ans	4–10 mmol/l
13–18 ans	4–7 mmol/l

*Pour éviter les hypoglycémies.

5. Schéma thérapeutique

- Il existe différents schémas d'insulinothérapie, à adapter à chaque enfant, à son entourage et à son rythme de vie (*fig. 233-2*).
- Intérêt de la pompe à insuline.



ALD n° 8 – Diabète de type 1 chez l'enfant et l'adolescent (HAS, mai 2006)

Recherche de maladies associées

Les enfants et adolescents qui ont un diabète ont un risque accru de développer d'autres maladies auto-immunes, justifiant :

- la mesure de la fonction thyroïdienne (dosage de TSH [lors du bilan annuel] et la recherche d'anticorps antithyroïdiens) ;
- la recherche de signes cliniques en faveur de maladie cœliaque et la recherche d'anticorps spécifiques.

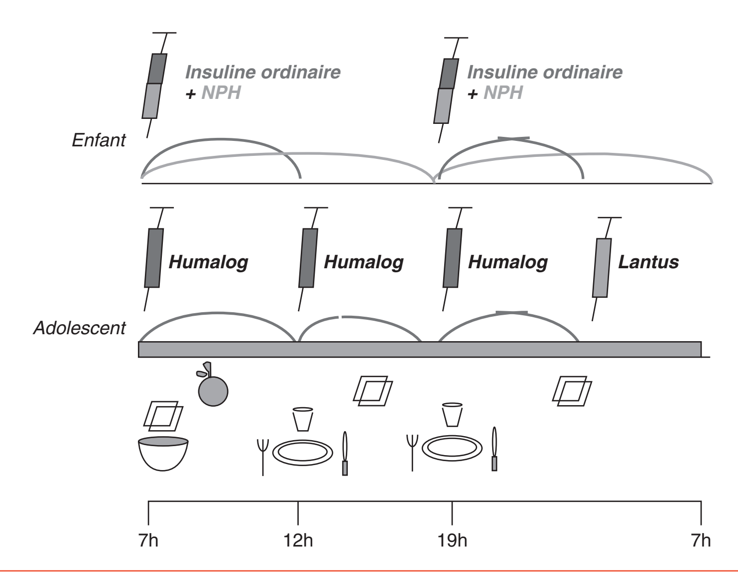


Fig. 233-2. Schémas types d'insulinothérapie chez l'enfant et l'adolescent.

Diabète de type 2 non compliqué

■ *Définition* : Le diabète de type 2 est la forme la plus fréquente de diabète sucré. Il s'agit d'une maladie hétérogène, sur les plans pathogénique (variant d'une résistance à l'action de l'insuline prédominante avec déficit insulinosécrétoire relatif, à un déficit insulinosécrétoire prédominant avec résistance à l'action de l'insuline), clinique et biologique, le plus souvent asymptomatique mais responsable de complications à long terme.

■ La notion d'« épidémie » est liée à la fois à la transformation du mode de vie (alimentation, obésité), à l'allongement de l'espérance de vie et au meilleur dépistage de la maladie.

I. ÉPIDÉMIOLOGIE

■ Prévalence du diabète de type 2 diagnostiqué : 4,8 % des adultes en France, soit environ 2,2 millions de patients et 12,2 % des adultes de plus de 65 ans sont diabétiques de type 2 (ObEpi, 2009).

■ Incidence : 5,7 % par an.

■ Importantes disparités géographiques.

■ Âge moyen de la population de diabétiques : 63,1 ans ; prévalence maximale entre 75 et 79 ans (19,8 % des hommes et 12,7 % des femmes).

■ Sex-ratio H/F = 1,3, variable selon les tranches d'âge (sex-ratio de 1 avant 45 ans, puis augmentation de la prévalence chez les hommes).

■ En Europe, un peu plus de 21 millions de diabétiques de type 2.

■ Incidence en augmentation avec l'âge et avec le poids (risque de diabète multiplié par 3 chez les personnes en surpoids et multiplié par 7 chez les obèses).

■ Morbi-mortalité : la morbidité et la mortalité cardiovasculaires des diabétiques de type 2 sont multipliées par un facteur 2 à 3 chez l'homme et 4 à 5 chez la femme.

■ Environ 20 % des accidents vasculaires cérébraux surviennent chez des diabétiques.

■ Actuellement, il y a de plus en plus d'enfants diabétiques de type 2 diagnostiqués.

II. PHYSIOPATHOLOGIE

1. Résistance à l'insuline

■ Secondairement à l'excès de graisses au niveau des muscles et du tissu adipeux viscéral, le tissu adipeux viscéral libère une grande quantité d'acides gras libres provoquant :

- au niveau hépatique, la synthèse hépatique des triglycérides et la néoglucogenèse ;
- au niveau musculaire, l'inhibition de la glycolyse.

- En résumé, le stockage et l'utilisation du glucose sont diminués au niveau musculaire, alors qu'au niveau hépatique, il y a une stimulation de la néoglucogenèse (*fig. 233-3*). Tout ceci concourt à augmenter la glycémie.
- Les facteurs cliniques d'insulinorésistance sont :
  - l'obésité, appréciée par l'index de masse corporelle (IMC > 30) ;
  - la répartition abdominale des graisses appréciée par le rapport tour de taille sur tour de hanche (répartition androïde des graisses si rapport taille/hanche > 0,8 chez la femme et > 1 chez l'homme) ;
  - la sédentarité : risque de diabète multiplié par 2 ;
  - un facteur génétique ;
  - l'âge : le sujet âgé cumule plusieurs facteurs d'insulinorésistance ITEM 54.
- L'insulinorésistance précède le diabète de type 2.
- Elle peut être mise en évidence par les techniques de clamp euglycémique et par l'insulinémie élevée.

2. Anomalies de la sécrétion d'insuline

- Insulinodéficience d'abord relative puis absolue lorsque la glycémie à jeun dépasse 2 g/l [11,1 mmol/l].
- L'hyperglycémie à jeun correspond à la carence insulinique et à l'excès de sécrétion de glucagon, responsables d'une augmentation du débit hépatique de glucose.

3. Nature de la lésion des cellules β : défaut qualitatif et quantitatif

- Diminution de la masse des cellules β d'environ 50 %.
- Diminution de la capacité sécrétoire en insuline des cellules β par toxicité de l'hyperglycémie.

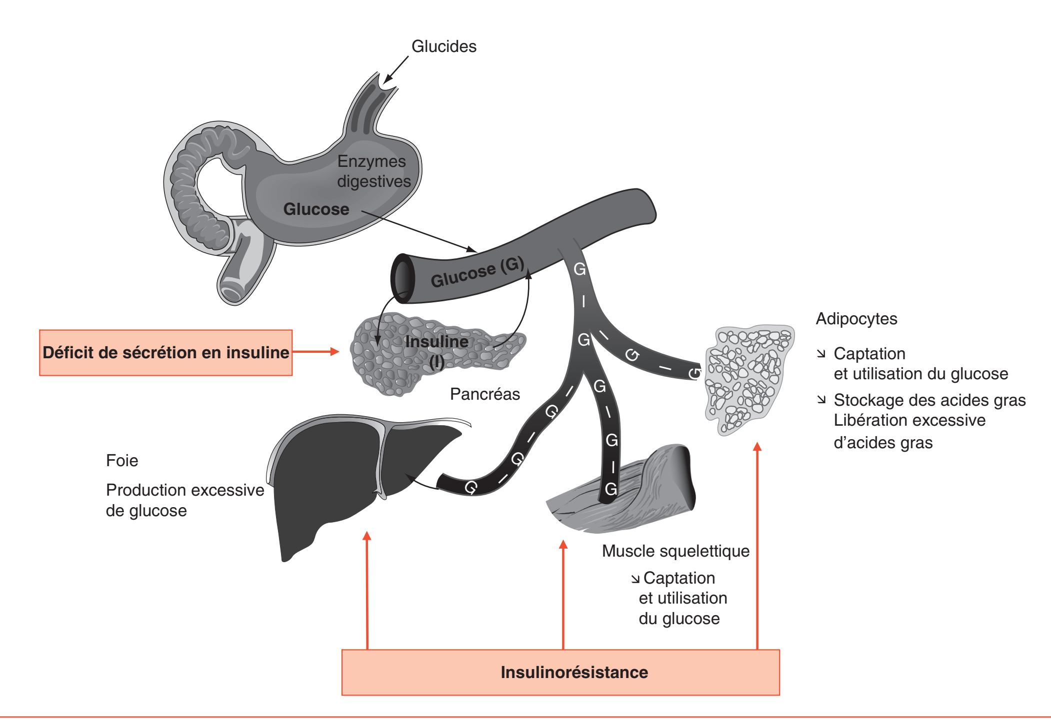


Fig. 233-3. Physiopathologie du diabète de type 2.
(D'après : Turner NC, Clapham JC. *Prog Drug Res* 1998, *51* : 33-94.)

III. DIAGNOSTIC DU DIABÈTE DE TYPE 2

A. Circonstances de découverte

- Dépistage systématique : fréquent, car initialement le diabète de type 2 est une maladie asymptomatique.
- Terrain : obésité ou surpoids, plus de 50 ans.
- Complications révélatrices : troubles visuels, douleurs de neuropathie des membres inférieurs, dysérection, pathologie cardiaque ou vasculaire, coma hyperosmolaire.
- Infections à répétition : cystites, mycoses, furonculoses.
- Symptômes d'hyperglycémie : polyurie, polydipsie.
- Symptômes d'insulinopénie : rarement amaigrissement, cétonurie.
- Symptômes aspécifiques : asthénie ITEM 186.

B. Dépistage

1. Qui dépister ?

Les sujets de plus de 45 ans ayant au moins un des facteurs de risque de diabète suivants :

- origine non caucasienne et/ou migrant ;
- marqueurs du syndrome métabolique :
  - excès pondéral mesuré à partir de l'IMC, défini comme > 28 kg/m^2 ITEM 58 ;
  - hypertension artérielle (PA systolique > 140 mmHg et/ou PA diastolique > 90 mmHg et/ou HTA traitée) ;
- HDL-cholestérol < 0,35 g/l et/ou triglycérides > 2 g/l et/ou dyslipidémie traitée ;
- antécédents de :
  - diabète familial du 1er degré ;
  - diabète gestationnel ou d'enfants de poids de naissance > 4 kg ;
  - diabète temporairement induit.



2. Comment dépister ?

- Par le dosage de la glycémie veineuse à jeun au laboratoire.





Principes de dépistage du diabète de type 2 (ANAES, février 2003)

- Le dépistage doit être réalisé par *un test de glycémie veineuse à jeun*, effectué au laboratoire.
- En cas de positivité (≥ 1,26 g/l [7 mmol/l]), ce test se substitue au premier test du diagnostic.
- Un nouveau contact avec le médecin doit être réalisé et conduire à la prescription d'*un deuxième test destiné à confirmer le diagnostic*.
- En cas de résultat négatif, le test devra être répété tous les 3 ans (ou tous les ans pour les sujets hyperglycémiques modérés à jeun).
- Un suivi plus rapproché (entre 1 et 3 ans) doit être effectué chez les sujets ayant plusieurs marqueurs de risque.

C. Bilan initial

1. Examen clinique

- Recherche d'arguments confirmant le diagnostic de diabète de type 2 :
  - recherche d'antécédents familiaux de diabète ;
  - recherche d'antécédents de complications (coronaropathie, artériopathie, douleur) ;
  - recherche d'antécédent de diabète gestationnel chez les femmes : poids de naissance des enfants ;
  - préciser le mode de vie : alimentation, tabac, activité physique ;
  - recherche des signes de complications (douleurs) ;
  - recherche d'une prise de traitement hyperglycémiant (corticoïdes).
- Recherche des facteurs de risque cardiovasculaires associés : poids, taille, IMC, mesure du tour de taille et du tour de hanche, mesure de la pression artérielle.
- Recherche de complications :
  - cardiovasculaires (pouls, souffle vasculaire, ECG) ;
  - neurologiques (examen au monofilament, test de la sensibilité thermique au chaud-froid, réflexes ostéotendineux, dysfonction érectile).
- Recherche d'infections cutanées : mycoses, intertrigo, plaies de pied, furonculose.

2. Examens complémentaires

0 - Affirmer le diagnostic :
0 - glycémie ≥ 1,26 g/l [7 mmol/l] à deux reprises à jeun depuis plus de 8 heures ;
  - *ou* : glycémie veineuse à n'importe quelle heure de la journée ≥2 g/l [11,1 mmol/l] ;
  - *ou* : glycémie 2 heures après une charge en glucose (HGPO à 75 g de glucose) ≥ 2 g/l [11,1 mmol/l]. (L'HGPO n'est désormais plus recommandée pour le diagnostic de diabète.)



- Bilan des facteurs de risque cardiovasculaire : exploration d'une anomalie lipidique (hypertriglycéridémie, hypo-HDLémie et hypercholestérolémie fréquentes).
- Bilan des complications :
  - œil : photographie du fond d'œil ou fond d'œil ;
  - rein : créatininémie, microalbuminurie ou protéinurie des 24 heures ;
  - cardiovasculaire : ECG systématique, épreuve d'effort en cas d'anomalie ou de symptômes ou de risque cardiovasculaire élevé, Doppler artériel devant absence de pouls ou souffle vasculaire.
- Recherche de facteurs de décompensation :
  - NFS, CRP, ECBU pour bilan infectieux ;
  - TSH pour recherche d'une dysthyroïdie.
- Éliminer un diagnostic différentiel :
  - échographie pancréatique ou scanner abdominal pour éliminer un diabète pancréatique ;
  - recherche d'une endocrinopathie en cas de signes évocateurs ;
  - dosage du coefficient de saturation de la transferrine pour éliminer une hémochromatose.

IV. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

- Diabète de type 1 lent :
  - patient mince ;
  - absence d'antécédents familiaux ;
  - anticorps anti-IA-2 et anti-GAD positifs.
- Diabètes génétiques (antécédents familiaux et atypies) :
  - diabète MODY 2 : diabète modéré du sujet jeune ;
  - diabète MODY 3 : diabète sévère du sujet jeune ou rapidement insulinorequérant (diabète dit « pseudo-type 1 ») ;
  - diabète mitochondrial : transmission maternelle, rétinite pigmentaire, surdité.
- Hémochromatose en cas de diabète associé à une hépatopathie.
- Diabète secondaire à une pancréatite chronique en cas d'éthylisme chronique.

V. TRAITEMENT

A. Objectifs

- Recherche de la normalisation glycémique (HbA1c < 6,5 %), avec traitement à évaluer et à adapter régulièrement car maladie évolutive.
- Prévention et traitement de la microangiopathie et de la macroangiopathie diabétiques.
- Prise en charge précoce et stricte des cofacteurs de risque.

B. Moyens ITEMS 1, 167, 170, 171

 CONSENSUS

Traitement médicamenteux du diabète de type 2 (Afssaps/HAS, novembre 2006)

La prise en charge thérapeutique du diabète de type 2 doit :

- être précoce ;
- être globale ;
- viser à normaliser la glycémie et à corriger l'ensemble des facteurs de risque cardiovasculaire amendables ;
- être adaptée à chaque patient en étant modulée selon l'âge physiologique, les comorbidités, la sévérité et l'ancienneté du diabète ;
- s'appuyer sur la participation active du patient (mesures d'hygiène de vie, arrêt du tabac, exercice physique, prise en charge pondérale, observance médicamenteuse) ;
- et faire appel à la complémentarité des différents professionnels de santé.

C. Règles hygiéno-diététiques : à vie

1. Régime diététique équilibré ITEM 179

- Correction des principales erreurs alimentaires qualitatives.
- Réduction des lipides surtout saturés.
- Réduction des glucides à fort pouvoir glycémiant, préférer leur consommation en fin de repas et leur remplacement par des glucides à faible pouvoir glycémiant (féculents).

- Réduction de la consommation d'alcool nécessaire.
- Régime modérément hypocalorique en cas de surpoids : un amaigrissement même limité (– 5 % du poids corporel) apporte un bénéfice glycémique très significatif.
- Régime équilibré avec répartition : 50 % de glucides, 30 % de lipides (un tiers de mono-insaturée, un tiers de poly-insaturés et un tiers de saturés) et 20 % de protides.

2. Activité physique

- Toujours après une évaluation cardiologique ITEM 111.
- Modifications réalistes du mode de vie quotidien (activité régulière : au moins 20 minutes de marche par jour).
- Autant que possible 3 heures par semaine d'activité plus intense, adaptée au profil du patient.

- Contre-indications à l'activité physique :
  - insuffisance coronarienne ;
  - HTA d'effort ;
  - rétinopathie proliférante non stabilisée.

- Précautions :
  - attention aux traitements hypoglycémiants (insulinosécréteurs, insuline) ;
  - attention aux pieds.

D. Médicaments antidiabétiques ITEM 181

(*Tableau 233-IX.*)



1. Insulinosensibilisateurs

a) Biguanides (metformine, Glucophage®, Stagid®)

- Propriétés : diminue la glycémie sans provoquer d'hypoglycémie. Il n'agit pas sur l'insulinosécrétion mais sur l'insulinorésistance qu'il diminue en augmentant l'utilisation périphérique du glucose.
- Indications : diabète de type 2 avec surcharge pondérale après échec des règles hygiéno-diététiques, en monothérapie, ou polythérapie orale ou avec insulinothérapie.
- Contre-indications : grossesse, affections prédisposant à une accumulation d'acide lactique (insuffisance rénale [clairance de la créatinine < 30 ml/min], insuffisance hépatique, insuffisance cardiaque, insuffisance respiratoire, éthylisme chronique), personnes âgées, toute pathologie aiguë.
- Administration au cours des repas pour diminuer les effets secondaires et introduction à dose progressivement croissante.
- Effets indésirables : diarrhées, douleurs abdominales, nausées. Ces effets digestifs sont fréquents et peuvent conduire à l'arrêt du traitement ; ils sont prévenus en partie par l'augmentation progressive des doses lors de l'instauration du traitement.

Tableau 233-IX. Principales caractéristiques des antidiabétiques oraux

Classe médicamenteuse	Noms	Quand le prendre ?	Baisse HbA1c	Avantages	Effets secondaires	Coût	AMM avec l'insuline	Mécanismes d'action
Metformine	(Metformine®, Stagid®, Glucophage®)	Aux repas, pas à jeun	– 0,6 % à – 2 %	Efficacité glycémique Neutralité pondérale Pas d'hypoglycémie Innocuité à long terme	Digestifs (20 %) Usage limité si insuffisance rénale et risque d'hypoxie tissulaire	Très faible	Oui	Augmentation de la sensibilité à l'insuline
Sulfamides hypoglycémiants	Gliclazide (Diamicron®), glimepiride (Amarel®) Glibenclamide (Daonil®)	1 prise par jour le matin avant le repas Dose répartie sur les repas	– 0,6 % à – 2 %	Efficacité glycémique Innocuité à long terme	Hypoglycémies Prise de poids modérée	Faible	Selon les indications	Stimulation de la sécrétion d'insuline
Glinides	(Repaglinide®, Novonorm®)	Dose répartie, prise avant les repas	– 0,2 % à – 2 %	Efficacité glycémique, Moins d'hypoglycémie que les sulfamides Utilisation possible si insuffisance rénale	Hypoglycémies Plusieurs prises par jour	Moyen	Selon les indications	Stimulation de la sécrétion d'insuline
Inhibiteurs des a-glucosidases	(Acarbose, Glucor®)	1 prise à chaque repas	– 0,4 % à – 0,8 %	Pas d'hypoglycémies	Troubles digestifs	Moyen	Non	Ralentissement de l'absorption intestinale des glucides
Glitazones	(Pioglitazone, Actos®, Rosiglitazone, Avandia®)	1 seule prise le matin	– 0,5 % à – 1,2 %	Efficacité glycémique Réduction de la stéatose hépatique	Prise de poids, œdèmes Insuffisance cardiaque Quelques œdèmes maculaires Fractures distales chez les femmes âgées	Élevé	Possible	Augmentation de la sensibilité à l'effet de l'insuline par stimulation de PPARγ

(Suite)

Tableau 233-IX. Suite

Classe médicamenteuse	Noms	Quand le prendre ?	Baisse HbA1c	Avantages	Effets secondaires	Coût	AMM avec l'insuline	Mécanismes d'action
Inhibiteurs du DPP4	Sitagliptine (Januvia®, Xelevia®) Vildagliptine (Galvus®)	1 prise par jour 1 ou 2 prises par jour	– 0,4 % à – 1,1 %	Neutralité pondérale Pas d'hypoglycémie Utilisation simple	Troubles digestifs rares	Élevé	Non	Inhibiteurs de la DPP4 augmentant la demi-vie des peptides intestinaux dont le GLP-1
Analogues du GLP-1	Exenatide (Byetta®) Liraglutide (Victoza®)	Injection dans l'heure qui précède le repas, matin et soir Injection une fois par jour à heure relativement fixe, sans rapport avec les repas	– 0,8 % à – 1,7 %	Perte de poids Pas d'hypoglycémie	Troubles digestifs (5 %–20 %) Injectable	Élevé	Non	Augmentation de l'insulinosécrétion, diminution du glucagon, ralentissement de la vidange gastrique, effet satiétogéne, augmentation de la masse des cellules β

- Effet indésirable grave : acidose lactique en cas de non-respect des contre-indications. 0
- Interactions médicamenteuses : diurétiques, médicaments hyperglycémiants.
- Ne pas associer deux biguanides.

- Précautions d'emploi pour limiter les risques d'acidose lactique :
  - en cas de chirurgie programmée : arrêt 48 heures avant et reprise 48 heures après la reprise de l'alimentation ;
  - en cas d'examen avec injection de produit de contraste iodé :
    - vérifier l'indication de l'examen, l'absence d'insuffisance rénale, de déshydratation, de prise d'AINS ;
    - bien hydrater avant et après l'examen ;
    - arrêter le traitement le jour de l'examen et le reprendre au troisième jour après contrôle de la créatininémie à 48 heures après la réalisation de l'examen.

b) Glitazones

- Propriétés :
  - insulinosensibilisateurs (au niveau hépatique et musculaire), n'induisant pas par eux-mêmes d'hypoglycémies ;
  - ils diminuent l'insulinorésistance par une action au niveau de l'adipocyte, du muscle et du foie (agoniste des récepteurs PPARγ).
- Indications :
  - en monothérapie chez les patients en surcharge pondérale insuffisamment contrôlés par le régime alimentaire et l'exercice physique et pour lesquels la metformine n'est pas adaptée en raison de contre-indications ou d'intolérance (pioglitazone, Acots®; rosiglitazone, Avandia®) ;
  - en bithérapie orale en association :
    - avec la metformine (Avandamet® ou Competact®), chez les patients en surcharge pondérale, en cas de diabète insuffisamment équilibré par la metformine en monothérapie à dose maximale tolérée ;
    - avec un sulfamide hypoglycémiant uniquement chez les patients intolérants ou ayant une contre-indication à la metformine et insuffisamment contrôlés par un sulfamide hypoglycémiant ;
  - en trithérapie orale en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant chez les patients en surcharge pondérale insuffisamment contrôlés par une bithérapie orale.
- Contre-indications : insuffisance cardiaque ou antécédents d'insuffisance cardiaque, insuffisance hépatique, insulinothérapie.
- Effets indésirables : prise de poids, œdèmes des membres inférieurs, cytolyse hépatique nécessitant une surveillance des transaminases, fractures distales chez les femmes ménopausées.

2. Insulinosécréteurs ITEM 206

a) Sulfamides hypoglycémiants

- Propriétés : dérivés des sulfonylurées, stimulant la sécrétion d'insuline basale et induite par le glucose, effets extrapancréatiques en potentialisant le transport de l'insuline et le stockage de glucose.
- Indications :
  - en monothérapie en cas de diabète de type 2 sans surcharge pondérale après échec des mesures hygiéno-diététiques ou en cas de diabète de type 2 avec surcharge pondérale non équilibré par les règles hygiéno-diététiques et les biguanides ou si ceux-ci sont non tolérés ;
  - en bithérapie orale, en association :
    - avec la metformine, en cas de diabète insuffisamment équilibré par la metformine en monothérapie à dose maximale tolérée ;
    - avec les glitazones uniquement chez les patients intolérants ou ayant une contre-indication à la metformine et insuffisamment contrôlés par les glitazones ;
  - en trithérapie orale avec metformine, glitazone ;
  - avec insulinothérapie basale.
- Contre-indications : allergie aux sulfamides, grossesse, diabète de type 1, insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique, éthylisme chronique.
- Administration à dose progressivement croissante, prise avant les repas.
- Effets indésirables : hypoglycémies, troubles digestifs, hépatite cholestatique, éruptions cutanées.
- Interactions médicamenteuses : salicylés, AINS, sulfamides antibactériens et diurétiques, AVK, Daktarin®.
- Ne pas associer deux sulfamides hypoglycémiants.
- Privilégier les sulfamides de deuxième génération à longue durée d'action, par exemple :
  - gliclazide, Diamicron®, cp. 30 mg LM maximum 4 fois par jour ;
  - glibenclamide, Daonil®, 5 mg maximum 3 fois par jour ;
  - glimepiride, Amarel®, 6 mg par jour maximum.

b) Glinides

- Propriétés : insulinosécréteur d'action rapide et courte.
- Indications : en monothérapie en absence de surpoids, en bithérapie en tant qu'insulinosécréteur.
- Contre-indications : grossesse, insuffisance hépatique ; n'est pas contre-indiqué dans l'insuffisance rénale mais avec adaptation prudente de la posologie (débuter par 0,5 mg par repas puis augmenter par paliers de 15 jours jusqu'à la dose maximale de 4 mg par repas).
- Effets indésirables : hypoglycémies et troubles gastro-intestinaux.
- Une seule glinide est actuellement commercialisée : la répaglinide, Novonorm®.

3. Autres

a) Inhibiteurs de l'α-glucosidase

- Propriétés : ralentisseur de l'absorption intestinale de glucose.
- Indications : hyperglycémies postprandiales.
- Contre-indication : hypersensibilité, antécédent d'occlusion intestinale.
- Effets indésirables : troubles digestifs (flatulence, diarrhées, douleurs abdominales).
- Administration : ascarbose (Glucor®) au cours des repas, 50 mg à augmenter progressivement jusque 100 mg 3 fois par jour.

b) Incrétines

- Il s'agit de nouvelles thérapeutiques.
- Effet « incrétine » : l'administration du glucose par voie orale provoque une sécrétion d'insuline beaucoup plus importante que par voie veineuse. C'est cette différence qui définit l'effet « incrétine », effet attribué à l'action d'hormones peptidiques digestives, le *glucagon-like peptide 1* (GLP-1) et le *glucose-dependent insulin releasing polypeptide* (GIP), libérées par des cellules endocrines de l'épithélium intestinal lors de la prise alimentaire. Chez le diabétique de type 2, on note une baisse très significative des taux circulants de GLP-1, qui jouerait pour 70 % dans la réduction insulinosécrétoire.
- Ces hormones stimulent la sécrétion d'insuline en fonction de la glycémie, inhibent la sécrétion de glucagon de façon dépendante de la glycémie, ralentissent la vidange gastrique et améliorent la fonction β-langerhansienne. Le GLP-1 a une demi-vie très courte (une à deux minutes), étant dégradé très rapidement en métabolites inactifs par un système enzymatique ubiquitaire, les dipeptidyl-peptidases 4 (DPP4).
- Il existe deux classes médicamenteuses :
  - les inhibiteurs du DPP4 ;
  - les incrétinomimétiques, analogues du GLP-1.
- Inhibiteurs du DPP4 :
  - propriétés : inhibiteur sélectifs de la DPP4, permettant d'augmenter la demi-vie du GLP-1 ;
  - indications :
    - en bithérapie, associé à la metformine, à un sulfamide hypoglycémiant, à une glitazone, lorsque les règles hygiéno-diététiques et la monothérapie ne donnent pas un bon contrôle glycémique ;
    - en trithérapie en association à la metformine et un sulfamide hypoglycémiant ;
    - utilisation à privilégier pour les patients où la prévention du risque d'hypoglycémie est importante et une prise de poids potentiellement délétère ;
  - contre-indications : insuffisance rénale (clairance < 50 ml/min), grossesse, allaitement, gastroparésie diabétique, diabète de type 1 ;

– effets indésirables : rares, en général bonne tolérance; parfois : troubles gastro-intestinaux, infections des voies aériennes supérieures;
– avantages : pas d'hypoglycémie, sauf en cas d'association avec un traitement insulinosécréteur; neutralité pondérale (ou perte de poids); pas d'adaptation posologique; administration orale;
– inconvénients : le prix, l'efficacité légèrement inférieure aux autres antidiabétiques oraux;
– noms : sitagliptine (Januvia®) et vildagliptine (Galvus®).

- Incrétinomimétiques, analogues du GLP-1 :
  – indications :
    - en trithérapie : diabète de type 2 non contrôlé (HbA1c > 7,5 %) par une bithérapie associant metformine et sulfamide hypoglycémiant, aux doses maximales tolérées, utilisée pendant au moins 3 mois;
    - utilisation à privilégier chez les diabétiques avec IMC > 30 kg/m²;
  – contre-indications : grossesse, allaitement, gastroparésie diabétique, insuffisance rénale grave, diabète de type 1;
  – effets indésirables : troubles gastro-intestinaux très fréquents. (nausées, vomissements, dont la fréquence et l'intensité diminuent après quelques semaines de traitement);
  – avantages : pas d'hypoglycémie, sauf en cas d'association avec un traitement insulinosécréteur, perte de poids (autour de 2 kg);
  – inconvénients : injection sous-cutanée, posologie progressivement croissante pour améliorer la tolérance clinique, prix;
  – noms : exenatide (Byetta®) et liraglutide (Victoza®).

4. Insulinothérapie

- Indications :
  – en cas de signes d'insulinorequérance (amaigrissement, asthénie, amyotrophie);
  – en cas d'échec du traitement oral :
    - lorsque l'HbA1c reste supérieure à 8 % malgré un traitement oral maximal, compte tenu du terrain et lorsque la diététique, l'activité physique ne sont pas améliorables;
    - après avoir vérifié l'observance thérapeutique du patient;
  – lorsque l'HbA1c reste supérieure aux objectifs fixés avec le patient;
  – en cas de contre-indication aux hypoglycémiants oraux;
  – dans certaines situations transitoires : en cas d'affection intercurrente (plaie de pied, chirurgie après un accident coronarien, grossesse).
- Contre-indication : aucune.
- Effets indésirables : hypoglycémies.
- Modalités : à adapter au profil glycémique du patient.

L'évolution naturelle de la maladie se fait vers une insulinopénie, qui nécessitera à moyen ou long terme le recours à une insulinothérapie.



E. Stratégies thérapeutiques consensus

Tableau 233-X. Stratégie thérapeutique dans le diabète de type 2 (HAS, 2006)

Étapes thérapeutiques		Traitements	Objectifs
Étape 1	Mesures hygiéno-diététiques	– Réduction des graisses alimentaires, des sucres raffinés et de l'alcool – Intervention d'un diététicien et éducation si nécessaire – Activité physique : 3 heures par semaine au moins	HbA1c < 6 %
Étape 2	Monothérapie initiale + Mesures hygiéno-diététiques Hiérarchisé selon le rapport bénéfice/risque	– Metformine en première intention : seuil de prescription : HbA1c 6 % – Inhibiteur des α-glucosidase : si metformine mal tolérée ou contre-indiquée et hyperglycémie postprandiale ; seuil de prescription : HbA1c 6 % – Insulinosécréteurs : si hyperglycémie plus marquée et patient à risque d'hypoglycémie plus faible ; seuil de prescription : HbA1c 6,5 %	Maintenir l'HbA1c < 6,5 %
Étape 3	Bithérapie + Mesures hygiéno-diététiques Hiérarchisé selon le rapport bénéfice/risque	– Metformine + insulinosécréteurs en première intention : hyperglycémie plus marquée et patient à risque d'hypoglycémie plus faible – Metformine + glitazone : si obésité androïde mais moindre recul pour évaluer le rapport bénéfice/risque – Insulinosécréteurs + glitazone : si intolérance ou contre-indication à la metformine – Metformine + inhibiteur des α-glucosidase – Insulinosécréteurs + inhibiteur des α-glucosidase : si glycémie postprandiale élevée, mais moindre efficacité	Ramener l'HbA1c < 6,5 %
Étape 4	HbA1c > 7 % malgré bithérapie + mesures hygiéno-diététiques	Trithérapie : Metformine + insulinosécréteurs + glitazone *Ou* : Insuline + metformine ± autre antidiabétique oral (sauf glitazone)	Ramener l'HbA1c < 7 %
Étape 5	HbA1c > 8 % malgré trithérapie + mesures hygiéno-diététiques	Insulinothérapie + metformine ± autre antidiabétique oral (sauf glitazone)	Ramener l'HbA1c < 7 %

F. Cas particulier de la personne âgée (> 75 ans) ITEM 59

On distingue trois types de sujets âgés avec des objectifs thérapeutiques différents :

- patient très âgé ou en fin de vie : insulinothérapie de confort ;
- patient âgé polypathologique : risque iatrogène important, objectif HbA1c < 8 % ;
- patient sans pathologie sévère ou invalidante associée :
  - toujours débuter les traitements avec les plus faibles posologies, en respectant les contre-indications (notamment mesure de la clairance de la créatinine) ;
  - en cas de traitement avec risques d'hypoglycémie : éducation du patient et de l'entourage.

VI. SURVEILLANCE

1. Autosurveillance

- Autosurveillance glycémique :
  - indiquée chez tout patient avec traitement insulinosécréteur ou insulinothérapie pour mesurer la glycémie en cas de malaise hypoglycémique ;
  - indiquée en cas d'insulinothérapie envisagée à moyen terme ;
  - utile pour éduquer le patient et le sensibiliser à sa prise en charge thérapeutique.
- Surveillance des pieds quotidienne.



2. Surveillance médicale

- Trimestrielle :
  - consultation du médecin traitant + dosage de l'HbA1c ;
  - recherche d'une surcharge pondérale (poids, taille, répartition des graisses) ;
  - prise de la pression artérielle ;
  - auscultation du cœur et des vaisseaux ;
  - examen des réflexes et de la sensibilité des jambes et des pieds ;
  - analyse du résultat du dosage de l'HbA1c fait au laboratoire et adaptation du traitement.
- Annuelle :
  - bilan lipidique à jeun (cholestérol total, HDL- et LDL- cholestérol, triglycérides) ;
  - recherche d'albumine dans les urines (microalbuminurie ou protéinurie des 24 heures) ;
  - surveillance de la fonction rénale : créatininémie et calcul de la clairance de la créatinine ;
  - examen ophtalmologique : fond d'œil ;
  - bilan cardiovasculaire : électrocardiogramme ;
  - examen dentaire systématique.

Complications métaboliques aiguës du diabète

On décrit quatre types de décompensation aiguë du diabète ITEMS 230, 200, 219 :

- le coma acidocétosique ;
- le coma hyperosmolaire ;
- le coma avec acidose lactique ;
- le coma hypoglycémique.

Chaque coma survient sur un terrain de prédilection et a un traitement spécifique.

I. COMA ACIDOCÉTOSIQUE

Définition : Coma compliquant le plus souvent les diabètes de type 1 (rarement les diabètes de type 2), d'aspect clinique parfois trompeur, défini biologiquement

par la présence d'acidose métabolique et de corps cétoniques dans le sang et les urines.

A. Physiopathologie

L'acidocétose est la conséquence d'une carence absolue en insuline (*fig. 233-4*).

- Carence en insuline :
  – le plus souvent absolue (diabète de type 1) ;
  – elle provoque une activation maximale de la glycogénolyse, de la néoglucogenèse et de la lipolyse.
- Hyperglycémie :
  – due à la néoglucogenèse, la glycogénolyse et la lipolyse et à l'absence de pénétration intracellulaire du glucose ;
  – elle provoque une hyperosmolarité plasmatique, d'où une fuite de l'eau intracellulaire en extracellulaire ;
  – résultat : hypervolémie avec augmentation du flux rénal, glycosurie par dépassement des capacités de réabsorption du glucose, diurèse osmotique, déshydratation avec perte d'électrolytes, insuffisance rénale aiguë fonctionnelle et majoration de l'hyperglycémie.
- Acidocétose : ITEM 219 :
  – la carence insulinique augmente le catabolisme lipidique (l'insuline est la seule hormone antilipolytique) d'où la production d'acétyl-CoA en grande quantité, utilisée par le cycle de Krebs mais qui est vite saturé, d'où la dérivation vers la voie de synthèse des corps cétoniques, qui provoque cétonémie et cétonurie ;
  – les deux corps cétoniques produits sont l'acide β-hydroxybutyrique et l'acide acétoacétique, spontanément décarboxylés en acétone et éliminés par les voies respiratoires provoquant, l'haleine cétosique ;

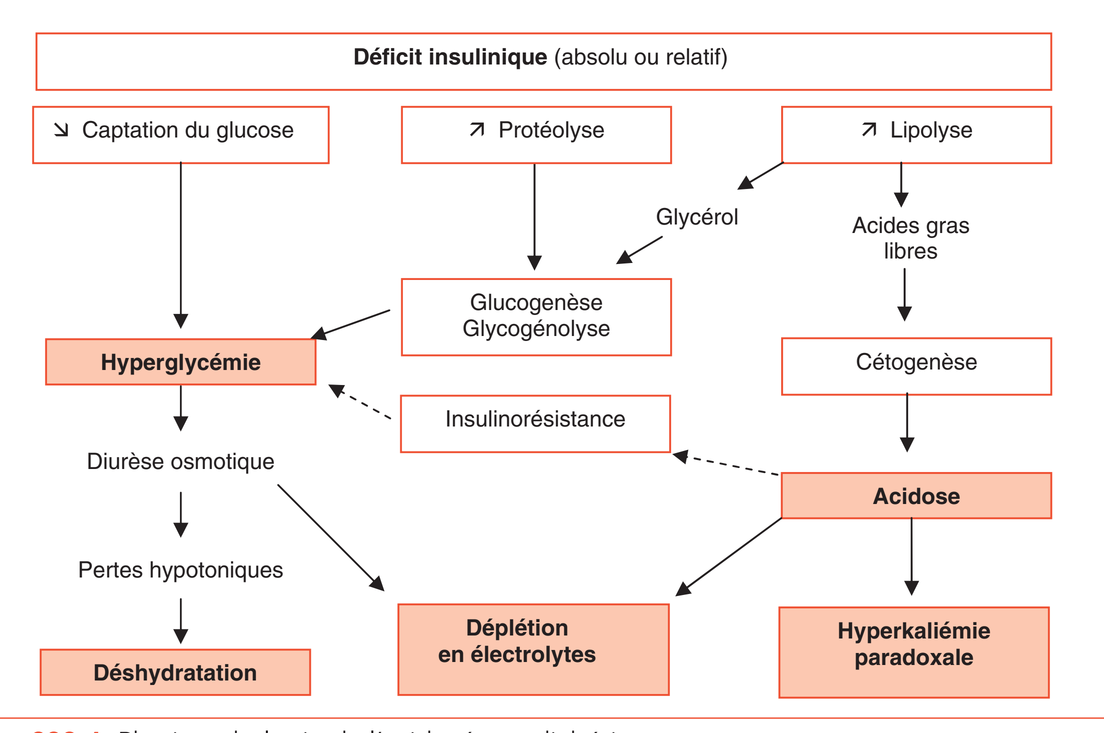


Fig. 233-4. Physiopathologie de l'acidocétose diabétique.
Source : *Diabète et maladies métaboliques*. L. Perlemuter *et al.*, Masson, 2003 : p. 125.

– l'accumulation des corps cétoniques provoque des troubles digestifs avec diarrhées, majorant la déshydratation ;

– les acides cétoniques sont des acides forts, dont l'accumulation déclenche une acidose métabolique, d'abord compensée par la polypnée (dyspnée de Kussmaul) puis insuffisamment compensée ;

– l'élimination rénale des corps cétoniques a lieu avec des sels de sodium et de potassium, d'où perte de ces deux ions.

- Pertes hydroélectrolytique ITEM 219 :

*Concours

– perte d'eau : 5 % à 10 % du poids du corps ;

– perte en Na et K : quelles que soient la natrémie et la kaliémie, les bilans sodé et potassique sont négatifs.

B. Clinique

1. Circonstances de survenue

- Chez un diabétique méconnu :
  – mode de révélation du diabète ;
  – prodromes : syndrome polyuro-polydipsique, amaigrissement, asthénie.
- Chez un diabétique connu, toute situation provoquant une carence en insuline :
  – diminution des apports en insuline par arrêt de l'insuline, erreur de posologie, obstruction de la pompe à insuline ;
  – augmentation des besoins en insuline : infections bactériennes, virales, mycosiques, maladie générale sous-jacente (inflammatoire, vasculaire, cancer), stress traumatique, chirurgical, grossesse.



2. Phase de précoma : cétose sans acidose

a) Cliniquement

- Signes de décompensation du diabète dans les heures ou jours précédents : asthénie, anorexie, syndrome cardinal.
- Signes digestifs : nausées, vomissements, douleurs abdominales ITEMS 194, 195, 345.
- Signes respiratoires : polypnée sans cause apparente, haleine cétosique.
- Signes neurologiques : somnolence, obnubilation.

b) Biologiquement

- Au lit du malade :
  – glycémie capillaire > 4 g/l [22 mmol/l] ;
  – bandelette urinaire : glycosurie massive et cétonurie.
- Au laboratoire :
  – hyperglycémie confirmée en veineux ;
  – gaz du sang : acidose débutante avec bicarbonates normaux ou autour de 20 mmol/l, pH entre 7,3 et 7,4.

3. Coma acidocétosique

a) Cliniquement

- Signes neurologiques : vrai coma rare, coma calme, flasque avec aréflexie ostéo-tendineuse, sans signe de localisation ITEM 200.

- Signes de déshydratation : extracellulaire (peau sèche, pli cutané persistant, hypotonie des globes oculaires, hypotension artérielle), intracellulaire (sécheresse des muqueuses, soif).
- Signes respiratoires : polypnée rapide, ample, régulière, bruyante, > 20/min, avec durée de l'inspiration identique à la durée de l'expiration ; haleine cétosique.
- Signes digestifs : nausées, vomissements, douleurs abdominales ITEMS 194, 345.
- Autres : crampes musculaires (accumulation d'acide lactique et hypokaliémie), hypothermie, collapsus.

b) Biologiquement

- Au lit du malade : hyperglycémie en capillaire, glycosurie, cétonurie, ECG à la recherche de signe de dyskaliémie, radiographie de thorax.
- Au laboratoire :
  - ionogramme sanguin avec fausse hyponatrémie, kaliémie normale ou augmentée ou basse (signe de gravité), bicarbonates < 15 mmol/l, hyperglycémie veineuse, gaz du sang : pH < 7,3 ;
  - urée et créatininémie en faveur d'une insuffisance rénale aiguë fonctionnelle ;
  - NFS : hyperleucocytose à neutrophiles ;
  - protéinémie et osmolarité augmentées ;
  - dosage des enzymes cardiaques normales.

Examens à réaliser devant toute décompensation acidocétosique

En urgence, ne retardant pas la mise en route du traitement. 0

- Groupe, rhésus, TP, TCA, RAI.
- Ionogramme sanguin et urinaire.
- Glycémie veineuse.
- Urée, créatininémie.
- Gaz du sang avec lactates.
- NFS-plaquettes.
- Enzymes cardiaques.
- Prélèvements bactériologiques (urines, sang, poumon).
- Radiographie de poumon au lit.
- ECG.
- Lipasémie.

C. Évolution

Décès : 1 % des cas.

- Complications liées à l'acidocétose :
  - collapsus ;
  - insuffisance rénale ;
  - ulcère de stress ;
  - thrombose vasculaire ;
  - pancréatite aiguë ;
  - rhabdomyolyse ;

– mucormycose ;
– en cas de grossesse : mort fœtale *in utero*, fausse couche, accouchement prématuré.

■ Complications iatrogènes :
– hyponatrémie, hyperkaliémie ;
– hypoglycémie ;
– syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte ;
– œdème cérébral ;
– complication de la réanimation.



D. Traitement en urgence

O À mettre en route avant les résultats des examens complémentaires : il s'agit d'une urgence vitale.

1. Phase de précoma

■ Traitement simple et rapide permettant d'éviter le coma :
– réhydratation : 3 à 4 litres par 24 heures ;
– insulinothérapie : insuline rapide ou ultra-rapide (*Actrapid*, *Novorapid*, *Humalog* ou *Apidra*), 5 à 10 unités par heure, IVSE, à adapter à la glycémie capillaire horaire et à la cétonurie ;
– correction des troubles ioniques : eau de Vichy, bouillon de légumes.

■ La cétonurie disparaît en 3 heures.

2. Phase de coma

Hospitalisation en réanimation médicale.

a) Mise en condition

■ Pose de 2 voies veineuses périphériques.

■ Recueil urinaire, sonde nasogastrique en aspiration douce si nausée, vomissements, oxygénothérapie nasale, scope cardiaque et tensionnel.

■ Débuter les soins de nursing : prévention des escarres, des ulcères de stress, prévention thromboembolique.

■ Prélèvements sanguins et urinaires.

b) Traitement

■ Correction des troubles hydroélectrolytiques :
– 1 litre de bicarbonate isotonique à 14 ‰ si pH < 7 ;
– puis 1 litre de sérum physiologique en 1 heure ;
– puis sérum glucosé isotonique avec 4 g de NaCl/l et 3 g KCl/l : 1 litre en 1 heure puis 1 litre en 2 heures puis 1 litre en 3 heures puis 1 litre en 4 heures puis 1 litre toutes les 6 heures ;
O – apport de potassium à adapter à la kaliémie et après contrôle de l'ECG.

■ Insulinothérapie :
– insuline ultrarapide ou rapide IVSE ; 10 unités par heure jusqu'à disparition de la cétose ; puis 3 à 4 unités par heure sous surveillance glycémique horaire ;
– en cas d'hypoglycémie, augmenter les perfusions de glucosé : glucose 10 %.

- Traitement étiologique : selon la clinique et les examens complémentaires (traitement d'une infection).

c) Surveillance

- Toutes les heures : FC, FR, TA, conscience, diurèse, glycémie capillaire, cétonurie.
- Toutes les 4 heures : examen physique, ionogramme sanguin, urémie, créatininémie, glycémie veineuse, ECG, gaz du sang, réserve alcaline.
- Toutes les 8 heures : ionogramme urinaire.
- Surveillance autre si besoin (ECBU, hémoculture, enzymes cardiaques).

E. Traitement au long cours

- Insulinothérapie à vie.
- Éducation du patient diabétique de type 1 et de son entourage :
  - en cas de situation de stress, d'infection, poursuivre l'insulinothérapie et augmenter la surveillance glycémique : majorer les doses d'insuline si augmentation des glycémies ;
  - en cas de glycémie > 2,5 g/l : faire une bandelette urinaire à la recherche de cétonurie ;
  - en cas de cétonurie : faire 5 unités d'insuline rapide supplémentaire par croix d'acétonurie ;
  - en cas de persistance de la cétonurie après 2 injections d'insuline : consulter aux urgences ;
  - ne jamais arrêter la surveillance glycémique et l'insulinothérapie : le traitement est vital.

> - Calcul du trou anionique : Na + K – (Cl + HCO_3) ; valeur élevée si supérieure à 16 mmol/l.
> - Calcul de l'osmolarité : Osm = (Na + K) × 2 + Glycémie + Urée [en mmol/l].



II. COMA HYPEROSMOLAIRE

Définition : Coma caractérisé par :

- une hyperglycémie > 6 g/l [33 mmol/l] ;
- une déshydratation massive ;
- une hyperosmolarité plasmatique (> 350 mosm/l) ;
- sans cétose et avec acidose minime (pH > 7,20, bicarbonates > 15 mmol/l).



Il est six fois moins fréquent que l'acidocétose et atteint surtout des diabétiques de type 2 âgés.

A. Physiopathologie

- Carence en insuline et hyperglycémie :
  - une fois sur deux le diabète est méconnu ;
  - carence en insuline augmentée par un facteur déclenchant (infection) ;
  - hyperglycémie provoquant une polyurie osmotique normalement compensée par la polydipsie, mais les personnes âgées ont une diminution de la sensation de soif d'où une polydipsie non présente.

- Déshydratation et insuffisance rénale fonctionnelle :
  – compensation insuffisante des pertes d'eau, d'où hypovolémie avec déshydratation extracellulaire ;
  – insuffisance rénale fonctionnelle limitant la natriurése et l'élimination urinaire de glucose, d'où rétention de sodium et hyperglycémie majorée ;
  – chute de la diurèse après la polyurie du faire de l'insuffisance rénale aiguë fonctionnelle.
- Pas d'acidocétose car l'insuline basale est présente, inhibant la lipolyse, mais en trop faible quantité pour faire entrer le glucose dans les cellules.
- Cétonurie possible, faible.
- Pertes hydroélectrolytique :
  – eau, par polyurie ;
  – perte de sodium constante, mais la natrémie peut être normale ou élevée à cause de la déshydratation ;
  – kaliémie : le traitement risque de démasquer une hypokaliémie.

Une natrémie normale avec glycémie élevée témoigne de la déshydratation Natrémie corrigée : natrémie mesurée ± 1,6 mmol/l pour chaque gramme/ litre de glycémie. Exemple : natrémie mesurée à 140 mol avec glycémie à 6 g/l Nac = 140 – 1,6 × 6 = 130,4 mol.

B. Diagnostic

1. Circonstances de survenue

- Personnes de plus de 60 ans, diabétiques de type 2.
- Facteur déclenchant :
  – facteur favorisant une déshydratation (diarrhée, vomissements) ;
  – facteurs hyperglycémiants (infection, maladie sous-jacente, stress, médicaments).

2. Signes cliniques

- Déshydratation : globale, jusqu'aux troubles de la conscience ITEM 219.
- Signes respiratoires : absent ou sans rapport avec le diabète.
- Signes neurologiques, témoins de la souffrance cérébrale : obnubilation, coma, signe en foyer : déficit sensitif et moteur, asymétrie des réflexes ostéotendineux, Babinsky, hémianopsie, peut simuler une urgence neurologique ITEM 200.
- Autres : fièvre, troubles digestifs.

3. Biologie

- Au lit du malade :
  – glycémie capillaire > 4 g/l [22,2 mmol/l] ;
  – glycosurie +++, cétonurie toujours < ++ ;
  – ECG : signes d'hyperkaliémie.
- Au laboratoire :
  – glycémie veineuse : entre 6 et 20 g/l [33,3 et 111 mmol/l] ;
  – ionogramme sanguin : normo- ou hyponatrémie, kaliémie variable, bicarbonates peu diminués à 15–20 mmol/l ;
  – osmolarité > 350 mosm/l ;

– gaz du sang : pH > 7,3, trou anionique élevé (accumulation de phosphore sulfates);
– créatininémie et urémie élevées;
– NFS : hématocrite élevé, hyperleucocytose à neutrophiles;
– augmentation des protides;
– enzymes cardiaques à la recherche d'un infarctus du myocarde;
– lipasémie, à la recherche d'une pancréatite.

■ Examens complémentaires en urgence :
– groupe rhésus, RAI, TP, TCA;
– NFS-plaquettes;
– ionogramme sanguin et urinaire, glycémie, créatinine, urée;
– gaz du sang avec lactatémie;
– enzymes cardiaques;
– prélèvements bactériologiques : ECBU et autres si point d'appel;
– radiographie de thorax;
– ECG;
– lipasémie.

C. Complications

Décès : 20 % des cas.

■ Complications liées à l'hyperosmolarité :
– collapsus initial ou secondaire;
– insuffisance rénale organique;
– ulcère de stress;
– thrombose vasculaire;
– CIVD;
– pancréatite aiguë;
– rhabdomyolyse;
– mucormycose;
– séquelles neurologiques.

■ Complications iatrogènes :
– liées au terrain :
  • hypokaliémie ou hyperkaliémie;
  • syndrome de détresse respiratoire aiguë;
  • œdème cérébral;
– liées à la déshydratation et à l'alitement :
  • thrombose veineuse et artérielle;
  • obstruction bronchique;
  • parotidite suppurée;
  • infections oculaires;
  • escarres;
  • pancréatite aiguë;
– complications de réanimation.

D. Traitement

1. Principes

- En urgence, sans attendre les résultats.
- Rééquilibre hydroélectrolytique.
- Insulinothérapie.
- Traitement du facteur déclenchant.
- Soins de nursing.

2. Moyens

O Il s'agit d'une urgence vitale, qui impose une hospitalisation en réanimation médicale.

- Mise en condition :
  - matelas anti-escarres ;
  - pose de 2 voies veineuses périphériques ;
  - recueil urinaire, sonde nasogastrique en aspiration douce, lunettes nasales à oxygène ;
  - scope tensionnel et cardiaque ;
  - débuter les soins de nursing : retrait des prothèses dentaires, libérer les voies aériennes, aspiration bronchique, kiné respiratoire, soins anti-escarres, soins de bouche et des yeux, héparinothérapie et prévention d'un ulcère de stress.
- Correction des troubles hydroélectrolytique :
  - une correction trop rapide des désordres biologiques peut être néfaste (risque d'œdème cérébral) ;
  - débits : 4 litres sur les 12 premières heures dont 2 l sur les 3 premières puis 1 l sur 1 heure, puis 1 l sur 2 heures puis 1 l sur 4 heures puis 1 l toutes les 6 heures, à adapter à la tolérance hémodynamique ;
  - solutés :
    - sérum salé isotonique pour les 2 premiers litres ;
    - puis sérum glucosé 2,5 % + 4 g NaCl/l, tant que glycémie > 2,5 g/l ;
    - puis sérum glucosé 5 % + 4 g NaCl/l, dès que glycémie ≤ 2,5 g/l ;
    - apport de potassium à adapter à l'ECG et à la kaliémie, 2 g KCl/l sans dépasser 2 g par heure.
- Insulinothérapie :
  - insuline rapide ou ultrarapide intraveineuse, 10 unités par heure, jusqu'à atteindre une glycémie > 2,5 g/l puis 3–4 unités par heure ;
  - glycémie capillaire horaire pour adaptation des doses.
- Traitement du facteur déclenchant.
- Surveillance :
  - horaire : FC, FR, TA, conscience, diurèse, glycémie capillaire, glycosurie, cétonurie ;
  - toutes les 4 heures : examen physique, ionogramme sanguin, urinaire, urée, créatininémie, glycémie veineuse, ECG, gaz du sang, calcul de l'osmolarité plasmatique ;
  - autres : examen bactériologique, enzymes cardiaques.

E. Prévention

Dépistage précoce des hyperglycémies et de la cétose : apprendre l'autosurveillance glycémique et urinaire.

*Concours

III. COMA AVEC ACIDOSE LACTIQUE

Définition : État métabolique associant une diminution de pH et une accumulation d'acide lactique.

A. Physiopathologie

- Acide lactique : résultat du catabolisme anaérobie du glucose dans les tissus dépourvus en enzymes mitochondriales du cycle de Krebs, normalement métabolisé par le foie en pyruvate puis en glucose.
- Lactémie normale : 1 mmol/l, équilibre entre la libération périphérique (cellules du sang, rétine, peau, intestin) et la captation hépatique d'acide lactique.
- Acidose lactique : lactates > 7 mmol/l.

1. Hyperproduction d'acide lactique

- L'hypoxie ou l'anoxie tissulaire (hypoperfusion tissulaire par choc hémodynamique, défaillance ventriculaire gauche, diminution du débit cardiaque, diminution du contenu artériel en oxygène suite à une asphyxie, une insuffisance respiratoire sévère, une hypoxémie, une intoxication au CO ou une anémie sévère) provoquent une hyperproduction de catécholamines.
- Les catécholamines augmentent la glycogénolyse qui est alors anaérobie, et dont le produit final est l'acide lactique.

2. Blocage de la néoglucogenèse (du métabolisme hépatique des lactates)

- Insuffisance hépatique, hépatite, cirrhose avancée.
- Intoxication alcoolique.
- Jeûne prolongé.

- Prise de biguanides avec insuffisance rénale.

B. Diagnostic

1. Terrain

- Sujet âgé.
- Diabétique de type 2 sous biguanides.
- Facteur déclenchant : insuffisance cardiaque, respiratoire, hépatique ou rénale.

2. Clinique

- Signes généraux : sévère adynamie, hypotension, déshydratation.
- Signes digestifs : douleurs abdominales sans signe objectif à l'examen, nausées, vomissements, diarrhée ITEMS 194, 195, 345.
- Signes neurologiques : obnubilation, coma calme ou agité ITEM 200.
- Signes cardiovasculaires : chute de la pression, collapsus, troubles cardiaques par acidose ou hyperkaliémie.

- Signes respiratoires : dyspnée ample et rapide ressemblant à la dyspnée de Kussmaul mais sans l'haleine.
- Signes musculaires : douleurs musculaires (+++), crampes.

3. Biologie

Acidose métabolique à trou anionique élevé ITEM 219.

- Au lit du malade :
  - glycémie capillaire 2,5 à 3,5 g/l ;
  - bandelette urinaire : glycosurie modérée sans cétonurie ;
  - ECG à la recherche de troubles cardiaques et de signes évocateurs de dyskaliémie.
- Au laboratoire :
  - gaz du sang : bicarbonates < 10 mmol/l et pH < 7 ;
  - lactatémie > 7 mmol/l ;
  - trou anionique > 15 mEq/l (augmenté car il y a une augmentation des anions indosés : lactates, phosphates, sulfates) ;
  - urée et créatininémie souvent augmentés ;
  - natrémie et kaliémie variables ;
  - NFS : hématocrite élevé, hyperleucocytose à neutrophile ;
  - protidémie et osmolarité augmentées en cas de déshydratation ;
  - enzymes cardiaques à la recherche d'un facteur déclenchant ;
  - prélèvements bactériologiques à la recherche d'un facteur déclenchant ;
  - bilan hépatique à la recherche d'un facteur déclenchant.

C. Évolution

Grave : 50 % de décès.



D. Traitement

0

Il s'agit d'une urgence vitale, qui impose une hospitalisation en réanimation médicale.

- Mise en condition :
  - pose de 2 voies veineuses périphériques ;
  - recueil urinaire, sonde nasogastrique en aspiration douce, lunettes nasales pour oxygénothérapie, scope tensionnel et cardiaque ;
  - débuter les soins de nursing : retrait des prothèses dentaires, libération des voies aériennes, aspiration bronchique, kiné respiratoire, soins anti-escarres, soins de bouche et des yeux, héparinothérapie et prévention de l'ulcère de stress.
- Lutte contra l'anoxie :
  - ventilation avec oxygénothérapie ;
  - circulation : amélioration de l'état circulatoire, expansion volémique par Plasmion®.

- Lutte contre l'acidose :
  - bicarbonates de sodium hypertonique 1 à 2 litres en 1 à 2 heures et diurétiques type Lasilix® pour éviter la surcharge ;
  - expuration extra-rénale par hémodialyse si besoin.
- Insulinothérapie et apport glucosé pour activer la lactate déshydrogénase : apport insulinique modéré, adapté à la glycémie.
- Correction des troubles hydroélectrolytiques en fonction du ionogramme, sérum glucosé de base.
- Traitement du facteur déclenchant : arrêt des biguanides. 0
- Surveillance :
  - horaires : PA, FC, FR, conscience, diurèse, liquide gastrique, glycémie capillaire, glycosurie, cétonurie ;
  - toutes les 4 heures : examen physique, ionogrammes sanguin et urinaire, urée, créatininémie, glycémie, ECG, gaz du sang et lactatémie ;
  - surveillance du facteur déclenchant (cardiaque, infectieux).

E. Prévention

Respect des contre-indications des biguanides : insuffisance rénale, insuffisance hépatique, éthylisme chronique, insuffisance cardiaque, insuffisance respiratoire, sujets âgés, grossesse.

IV. COMA HYPOGLYCÉMIQUE

Voir les chapitres correspondants : ITEMS 206, 209.

Complications chroniques du diabète

L'hyperglycémie est susceptible de provoquer des complications à moyen et long termes. Une fois apparues, les complications sont le plus souvent irréversibles et seul l'équilibre glycémique peut ralentir leur évolution.

I. MICROANGIOPATHIE

- La microangiopathie est le résultat de l'hyperglycémie chronique, qui provoque :
  - une glycation des protéines ;
  - une altération de la paroi des vaisseaux : épaississement de la lame basale, fragilisation de la paroi provoquant un ralentissement du flux vasculaire, une augmentation du débit, de la pression, de la perméabilité capillaire donc des exsudats et hémorragies, favorisées par le VEGF (*vascular endothelial growth factor*) ;

– une modification du contenu vasculaire (érythrocyte en rouleaux, les plaquettes sont hyperadhésives hyperagrégables, hyperviscosité sanguine avec obstruction des vaisseaux et ischémie en aval).

- Organes touchés : rétine, rein, système nerveux périphérique et autonome.
- Facteurs favorisants :
  – mauvais contrôle glycémique ;
  – facteurs génétiques ;
  – ancienneté du diabète ;
  – HTA et athérosclérose pour la néphropathie diabétique ;
  – décollement partiel du corps vitré pour la rétinopathie (favorisé par la grossesse et l'équilibre glycémique rapide) ;
  – artériopathie oblitérante des membres inférieurs, le sexe masculin, la grande taille, l'alcoolisme, la dénutrition et l'hypoxie chronique pour la neuropathie.
- Diminution de 37 % de l'incidence de la microangiopathie par 1 % de réduction de l'HbA1c.

A. Rétinopathie diabétique

1. Épidémiologie

- Première cause de cécité avant 50 ans dans les pays développés.
- Elle survient après 10 ans d'évolution du diabète.

2. Physiopathologie

- Atteintes microvasculaires : microanévrysmes quasi spécifiques pouvant s'obstruer mais non se rompre.
- Modifications pariétales et obstructions capillaires avec risque d'œdèmes et d'ischémie.
- Quatre aspects sont décrits :
  – **rétinopathie ischémique** débutante, non proliférante : obstruction des capillaires avec ischémie d'aval et microanévrysmes ± microhémorragies punctiformes autour des capillaires ;
  – **rétinopathie préproliférante** : obstruction des microartères et capillaires avec signes d'ischémie étendue : veines dilatées, irrégulières ± nombreuses hémorragies et nodules cotonneux ;
  – **rétinopathie proliférante** : formation de néovaisseaux prérétiniens, prépapillaires, intravitréens, iriens, avec risque de complications : hémorragie intravitréenne, décollement de rétine par traction, glaucome néovasculaire ;
  – **maculopathie diabétique** : lésions exsudatives, ± œdémateuse avec maculopathies ischémiques (retentissement sur la vision) et œdème maculaire (menace le pronostic visuel) ± exsudats.

3. Clinique

a) Symptômes

- Baisse d'acuité visuelle : aux stades tardifs (par œdème maculaire, hémorragie intravitréenne ou décollement de rétine) ITEMS 187, 293.
- Le plus souvent asymptomatique, découverte à l'occasion de l'examen systématique du fond d'œil.

b) Stades cliniques

- Rétinopathie non proliférative : microanévrysmes, microhémorragies intrarétiniennes, exsudats secs, œdème rétinien cystoïde ou non cystoïde.
- Rétinopathie préproliférative : ischémie rétinienne étendue, nodules cotonneux, veines dilatées et irrégulières, anomalies microvasculaires intrarétiniennes (AMIR, microanévrysmes et shunt artérioles-veines), hémorragies rétiniennes en tache.
- Rétinopathie proliférante : néovaisseaux prérétiniens, prépapillaires, iriens avec la rubéose irienne.
- Rétinopathie proliférante compliquée :
  - forme œdémateuse : œdème maculaire ;
  - forme ischémique avec hémorragie intravitréenne, décollement de rétine par traction (néovaisseaux prépapillaires), glaucome néovasculaire (néovaisseaux iriens) ITEM 240, maculopathie ischémique ;
  - cataracte par néovaisseaux prérétiniens ITEM 58.

c) Diagnostic : l'examen ophtalmologique

- Acuité visuelle (non corrigée, corrigée, de près et de loin).
- Champ visuel.
- Examen à la lampe à fente.
- Pression oculaire à l'autonométre (recherche de glaucome).
- Fond d'œil à l'ophtalmoscope après dilatation pupillaire (périphérie rétinienne, rapport rétinovitréen) ou photographies du fond d'œil.
- Angiographie à la fluorescéine en cas d'anomalies du fond d'œil :
  - examen de référence pour le diagnostic de rétinopathie diabétique ;
  - principes : la fluorescéine est un produit de contraste non iodé qui traverse la paroi vasculaire rétinienne si la barrière hématorétinienne est rompue, provoquant une hyperfluorescence sur les clichés précoces et tardifs centrés sur la macula et explorant la périphérie rétinienne.
  - résultats :
    - rétinopathie non proliférante : dilatation du lit capillaire, microanévrysmes prédominant au pôle postérieur, territoire de non-perfusion capillaire plus ou moins étendu ; au temps tardif : œdème rétinien diffus ou collecté dans la cavité cystoïde en pétale de fleur ;
    - rétinopathie préproliférante : territoire de non-perfusion très étendu, nombreuses AMIR, nodules cotonneux en hypofluorescence puis hyperfluorescence ;
    - rétinopathie proliférante : néovaisseaux, d'où remplissage précoce et diffusion importante.

4. Diagnostic différentiel



- Occlusion veineuse rétinienne, fréquemment associée à la rétinopathie diabétique.
- Rétinopathie hypertensive.
- Rétinopathie radique.

5. Évolution

En absence de traitement, le terme de l'évolution est la cécité.

6. Traitement

La prise en charge est multidisciplinaire.

- Traitement médical : équilibre du diabète, normalisation de la pression artérielle, antiagrégants plaquettaires si stade non proliférant.
- Si la rétinopathie est sévère, l'équilibre glycémique doit être progressif, car il existe un risque d'hémorragie.
- Photocoagulation :
  - principes : destruction des zones d'ischémie rétinienne, qui sont la source de la prolifération des néovaisseaux, au laser argon ou xénon ;
  - indications : rétinopathie proliférante débutante, avant les complications, maculopathie œdémateuse ;
  - contre-indication relative : prolifération gliale, car il y a risque d'agrandir le décollement ;
  - impossibilités techniques : hémorragie vitréenne classique et opacités cristalliniennes.
- Vitrectomie, en cas d'hémorragie intravitréenne persistante, de prolifération fibreuse intravitréenne ou de décollement de rétine.
- Surveillance :
  - examen ophtalmologique avec fond d'œil annuel si fond d'œil normal, ou fond d'œil et angiographie tous les 6 mois si anomalies minimes, et tous les 2 à 3 mois en cas de rétinopathie diabétique avancée ;
  - surveillance du diabète.

B. Néphropathie diabétique

1. Épidémiologie

- La néphropathie diabétique touche 30 % des diabétiques de type 1 après 20 ans d'évolution et 15 % des diabétiques de type 2.
- 10 % des dialysés sont diabétiques.

2. Physiopathologie ITEM 264

On distingue 5 stades selon l'atteinte histologique et les manifestations cliniques.

a) Stade 1 : néphropathie fonctionnelle (dès le début du diabète)

- Histologie : hypertrophie glomérulaire.
- Augmentation du débit de filtration glomérulaire à 150 ml/min.
- Albuminurie négative.
- Pression artérielle sous contrôle glycémique normale.
- Réversibilité sous traitement antihypertenseur.

b) Stade 2 : néphropathie silencieuse (après 2 à 6 ans d'évolution)

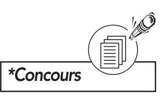
- Histologie : épaississement de la membrane basale.
- Le débit de filtration glomérulaire reste élevé ou se normalise.
- Albuminurie négative.
- Pression artérielle sous contrôle glycémique normale.
- Réversibilité sous traitement antihypertenseur.

c) Stade 3 : néphropathie incipiens ou débutante (7 à 15 ans)

- Histologie : expansion mésangiale.
- Débit de filtration glomérulaire : valeurs supra-normales.
- Microalbuminurie permanente et en augmentation +20 % par an.
- Pression artérielle sous contrôle glycémique : normale puis limite ou HTA d'effort.
- Pas de réversibilité sous traitement antihypertenseur mais stabilisation de la microalbuminurie et du débit de filtration glomérulaire.

d) Stade 4 : néphropathie patente (15–20 ans d'évolution)

- Histologie : hyalinose artériolaire glomérulaire et dépôts mésangiaux nodulaires ou diffus.
- Débit de filtration glomérulaire diminué de 10 ml/min/an ITEM 310.



- Protéinurie > 300 mg/24 heures ou 200 µg/minute, voire syndrome néphrotique ITEM 328.
- Pas de réversibilité ou de stabilisation de l'HTA.

e) Stade 5 : insuffisance rénale terminale (plus de 20 ans d'évolution)

- Histologie : obstruction glomérulaire généralisée, tissu interstitiel fibreux.
- Débit de filtration glomérulaire < 10 ml/min.
- Protéinurie diminuant progressivement.
- HTA volodépendante.
- Pas de réversibilité.
- Évolution : au stade de macroprotéinurie, pas de régression possible.

3. Examens complémentaires

- Exploration rénale systématique :
  - protéinurie qualitative à la bandelette urinaire et quantitative des 24 heures ;
  - microalbuminurie systématique si protéinurie négative :
    - négative si < 20 µg/minute ou 20 mg/l ou 30 mg/24 heures ;
    - microalbuminurie si 20 à 200 µg/minute ;
    - macroalbuminurie si > 200 µg/minute ;
  - ECBU pour éliminer une albuminurie positive dans un contexte infectieux ;
  - ionogramme sanguin, urée, créatininémie.
- Explorations facultatives :
  - échographie rénale pour voir la morphologie des reins et des voies excrétrices ;
  - Doppler des artères rénales pour éliminer une sténose des artères rénale ;
  - UIV en cas de suspicion de lésions des voies urinaires ;
  - ponction-biopsie rénale : d'intérêt très limité, seulement en cas d'absence de rétinopathie diabétique ou d'insuffisance rénale sans protéinurie ou d'hématurie microscopique importante sans lésion urologique.

4. Traitement

- Dès le début de la prise en charge du patient diabétique, normalisation de la pression artérielle :
  - O objectif < 130/80 mmHg ;

  - traitement de première intention : IEC ou ARA II, même s'il existe une micro-albuminurie sans HTA ;
  - exemples :
    - IEC : ramipril 10 mg/j, énalapril 20 mg/j, bénazépril 10 mg/j, captopril 50 à 100 mg/j, ou trandolapril 2 mg/j ;
    - ARA II : losartan 100 mg/j, irbésartan 300 mg/j.

*Concours

- L'instauration de ces traitements nécessite un contrôle de la créatininémie et de la kaliémie dans les jours suivants puis régulièrement.
- Bon contrôle glycémique.
- Mesures diététiques en cas d'insuffisance rénale : régime hypoprotidique 0,8 g/kg par jour.
- Traitement de la dyslipidémie.
- Arrêt du tabac.
- En cas d'insuffisance rénale : préparation à l'épuration extrarénale par hémodialyse sur rein artificiel, voire transplantation ITEM 253.

5. Infections urinaires ITEM 93

a) Basses

- Diagnostic positif : germes > 10^5/ml à l'ECBU.
- Dépistage systématique 1 ou 2 fois par an par la bandelette urinaire, avec présence de leucocytes et de nitrites nécessitant la réalisation d'un ECBU avec antibiogramme.
- Cliniquement, rechercher des signes de complications : fièvre, douleur lombaire, récidive, signes de prostatite.
- Traitement : antibiothérapie à diffusion urinaire pendant 8 jours + ECBU.
- Si récidive : compléter le bilan par une échographie rénale avec mesure du résidu post-mictionnel chez la femme et par une UIV chez l'homme.

b) Hautes

- Manifestations cliniques : pyélonéphrite aiguë classique avec douleur lombaire et fièvre, ou fièvre isolée ou déséquilibre glycémique isolée.
- Complications fréquentes chez le diabétique : abcès rénal, nécrose papillaire, pyélonéphrite chronique.



- Prise en charge : hospitalisation, prélèvements pour ECBU et hémocultures, antibiothérapie intraveineuse pour une durée totale de 3 semaines.
- Réalisation d'un uro-scanner pour éliminer un abcès rénal (antibiothérapie prolongée le cas échéant : 6 à 8 semaines).

C. Neuropathie diabétique

1. Épidémiologie

Un à 3 % des diabétiques ont une neuropathie sévère et 20 à 30 % une neuropathie modérée.

2. Physiopathologie

- Mécanismes :
  - troubles métaboliques avec accumulation de produits avancés de la glycation qui dénaturent les glycoprotéines du système nerveux ;

– déviation du catabolisme du glucose vers la voie des polyols, d'où accumulation de sorbitol dans les axones ;
– ischémie nerveuse due à l'obstruction des microvaisseaux.

■ Conséquences : dégénérescence axonale, démyélinisation segmentaire, raréfaction axonale, épaississement de la lame basale, d'où diminution des vitesses de conduction et des amplitudes de conduction des fibres myélinisées.

3. Dépistage

■ Interrogatoire à la recherche de douleurs, de dysesthésies.

■ Examen objectif : percussion des réflexes, recherche de troubles de l'équilibre, atteinte de la sensibilité vibratoire et anesthésie thermoalgique.

4. Clinique

■ Polynévrite (80 %–85 %) ITEMS 265, 301, 306 :
– apparition progressive chez des diabétiques anciens ;
– les fibres nerveuses les plus grosses sont les premières touchées (donc le pied en premier) ;
– troubles sensitifs subjectifs fréquents, bilatéraux, symétriques, en chaussette à type de paresthésie et de douleur, troubles objectifs d'abord superficiels avec diminution de la sensibilité thermoalgique puis profonds avec pallesthésies et troubles proprioceptifs, réflexes ostéotendineux achilléens abolis précocement, puis rotuliens.

■ Multinévritre (10 %–15 %) : les atteintes les plus fréquentes sont :
– aux membres inférieurs, l'atteinte du nerf crural (cruralgies, paralysie du quadriceps, amyotrophie, abolition du réflexe rotulien, dysesthésie de la face externe de la cuisse), du nerf sciatique poplité externe (pied tombant, paralysie de la loge antéro-externe de la jambe) ;
– au tronc et aux membres supérieurs (atteinte moins fréquente) : douleurs intercostales ITEM 197, névralgies du nerf médian ou cubital, syndrome du canal carpien ITEM 279.

■ Atteinte des nerfs crâniens : nerfs oculomoteurs les plus touchés (III, VI).

■ Neuropathie végétative :
– gastroparésie (dyspepsie, nausées, vomissements) ; diagnostic confirmé par fibroscopie œsogastroduodénale ou transit œsogastroduodénal ITEM 345 ;
– diarrhées motrices (diagnostic par le test au rouge carmin et *breath test*) ;
– vessie neurogène (troubles mictionnels et incontinence urinaire, diagnostic par échographie vésicale, débitmétrie, cystoscopie, UIV) ;
– appareil génital : impuissance, éjaculation rétrograde, infertilité ITEM 338 ;
– glandes sudoripares : crises sudorales, bouffées de chaleur postprandiales, peau rouge et chaude ;
– hypotension orthostatique avec chute de la pression systolique supérieure à 30 mmHg et de la pression diastolique supérieure à 5 mmHg ;
– dénervation cardiaque parasympathique avec malaise, tachycardie, à dépister par l'étude des variations de la fréquence cardiaque lors de la respiration profonde, lors de la manœuvre de Valsalva et lors du passage de la position couchée à la position debout ;

– amyotrophie diabétique ou pseudo-myopathie proximale : rare, aux racines, asymétrique, avec douleur débutante ;

– troubles pupillaires fréquents (signe d'Argyll-Robertson avec myosis serré exceptionnel) ;

– troubles trophiques (maux perforants plantaires et ostéoarthropathie diabétique) ;

– déficits endocriniens (hyporéninisme, hypoaldostéronisme parfois responsable d'une hyperkaliémie avec acidose tubulaire).

5. Traitement

- Amélioration du contrôle glycémique : seul traitement spécifique de la neuropathie.
- Traitement symptomatique :
  – antalgiques simples (paracétamol, acide salicylique, AINS) ;
  – antidépresseurs tricycliques, en commençant par des faibles doses et avec une augmentation progressive, en respectant les contre-indications (bloc auriculo-ventriculaire du 2e degré, hypotension orthostatique symptomatique, adénome prostatique avec risque de rétention aiguë d'urines, glaucome à angle fermé) ;
  – antidépresseurs non tricycliques aussi efficaces dans le traitement de la douleur de la neuropathie, en particulier la fluoxétine (Prozac®) ;
  – anticonvulsivants, de type Tégrétol®, Rivotril® ou Neurontin®, dont la posologie peut être très progressivement adaptée.
- Traitement spécifique de la gastroparésie : règles hygiéno-diététiques avec fractionnement des repas, prise de prokinétique avant les repas (type Primerpan® ou Motilium®).

II. MACROANGIOPATHIE DIABÉTIQUE

A. Physiopathologie

1. Artériosclérose

- Prolifération endothéliale.
- Dégénérescence avec calcifications de la média (médiacalcose).
- Conséquences : diminution de la compliance de la paroi artérielle, vieillissement vasculaire prématuré.
- Causes : glyco-oxydation des protéines de la matrice extracellulaire, dénervation de la paroi artérielle (neuropathie végétative) et altération des *vasa vasorum* par microangiopathie diabétique.

2. Athérosclérose ITEMS 128, 129

- Accumulation de lipides, de glucides complexes, de produits sanguins, de tissus fibreux et de dépôts de calcaires dans l'intima des artères.
- Causes : autres facteurs de risque cardiovasculaire (HTA, hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie) et troubles de l'hémostase avec tendance thrombotique.

B. Coronaropathie ITEMS 132, 197

1. Épidémiologie

- La coronaropathie concerne 2 % à 5 % des diabétiques.
- L'incidence des infarctus du myocarde est multipliée par 3 chez les diabétiques.

2. Clinique

- Formes silencieuses de l'angine de poitrine fréquentes, nécessitant la recherche systématique de coronaropathie.
- Y penser devant nausées, vomissements, douleurs épigastriques, insuffisance cardiaque d'apparition récente, déséquilibre glycémique inexpliqué, malaise, asthénie, troubles du rythme cardiaque.

3. Diagnostic et prise en charge

- Identiques à ceux des patients non diabétiques.
- Particularité : arrêt des antidiabétiques oraux et insulinothérapie transitoire pour contrôler la glycémie. O

4. Examens complémentaires de dépistage

a) ECG de repos ITEM 309

- Anomalie de l'ECG de repos de valeur pronostique incontestable, nécessitant des investigations complémentaires : épreuve d'effort ou coronarographie si onde Q de nécrose ou aspect d'ischémie sous-épicardique indiscutable dans 3 dérivations contiguës sans HVG.
- ECG normal : absence de lésions coronaires.

b) Épreuve d'effort

- Examen de dépistage de première intention, à faire démaquillée.
- Si elle est non contributive ou non réalisable : scintigraphie myocardique de perfusion d'effort ou couplée à la Persantine® ou échocardiographie de stress à la dobutamine.
- Indications :
  - diabète de type 2 asymptomatique à haut risque : âge > 60 ans ou diabète > 10 ans et au moins 2 facteurs de risque :
    - dyslipidémie (cholestérol total > 2,5 g/l et/ou LDL > 1,6 g/l, HDL < 0,35 g/l, triglycérides > 2 g/l) et/ou traitement hypolipidémiant ;
    - PA ≥ 140/90 mmHg ou traitement hypotenseur ;
    - tabagisme actif ou interrompu depuis moins de 3 ans ;
    - accident cardiovasculaire majeur avant l'âge de 60 ans chez les parents du 1er degré ;
  - diabète de type 2 avec :
    - soit une artérite oblitérante des membres inférieurs (AOMI) et/ou un athérome carotidien ;
    - soit une protéinurie ;
  - diabète de type 2 avec microalbuminurie et au moins 2 facteurs de risque.
- Fréquence : tous les 3 ans en absence d'anomalie.

c) Coronarographie

(*Fig. 233-5.*)

- En cas d'ECG de repos avec onde Q de nécrose ou aspect d'ischémie sous-épicardique dans 3 dérivations contiguës.
- Si l'épreuve d'effort est fortement positive pour un seuil < 75 W ou si l'échographie à la dobutamine ou la scintigraphie myocardique est positive ou s'il y a une anomalie de la perfusion > 10 %.

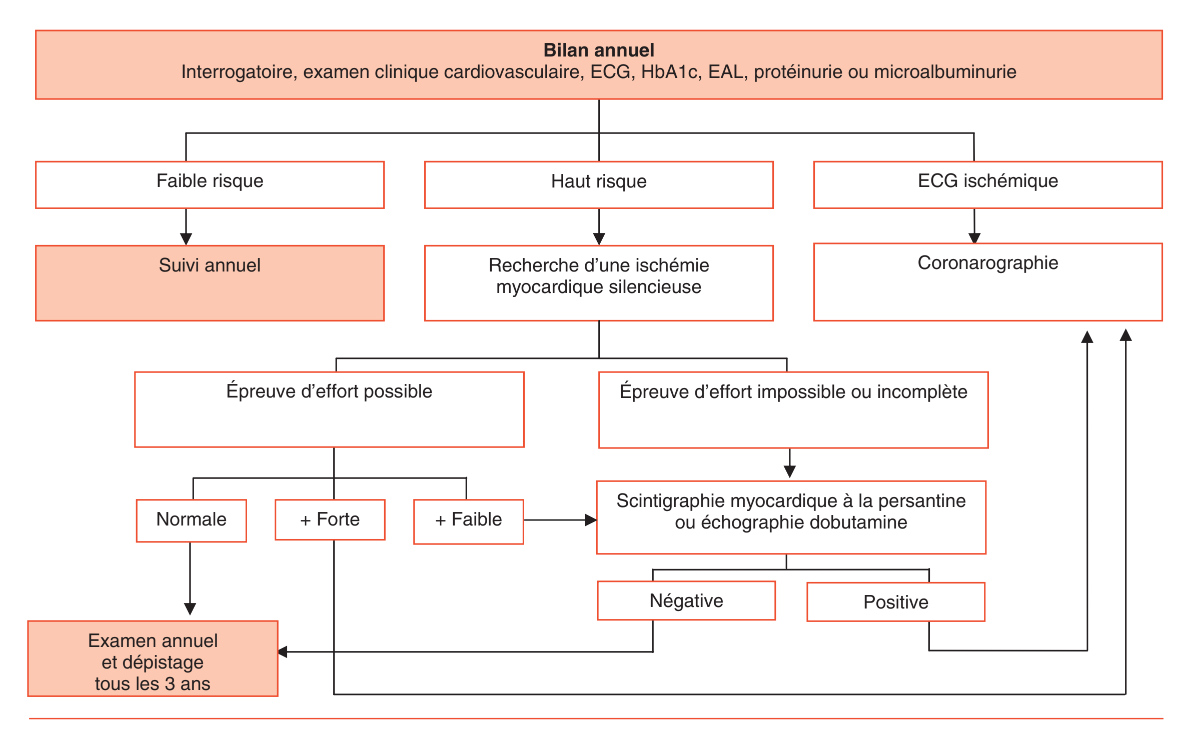


Fig. 233-5. Dépistage de la cardiopathie ischémique chez les diabétiques.



C. Hypertension artérielle ITEM 130

1. Épidémiologie

L'HTA est fréquente chez les diabétiques : environ 30 % des hommes, 35 % des femmes et 50 % des diabétiques de type 2.

2. Clinique

HTA permanente, systolodiastolique, le plus souvent modérée.

3. Bilan de l'HTA

- Bilan du retentissement : cardiaque, rétinien et rénal.
- Bilan étiologique : atteinte rénale primitive, sténose des artères rénales, pathologie endocrinienne associée, HTA essentielle.

4. Évolution

- Complications cérébrales avec AVC ischémiques lacunaires ou AVC hémorragique ITEM 133.
- Complications cardiaques avec cardiomyopathie hypertrophique.
- Complications rénales avec glomérulopathie vasculaire.
- Complications rétiniennes avec rétinopathie hypertensive.
- Facteurs de mauvais pronostic : PAD > 100 mmHg, coronarite associée, séquelles d'AVC, artérite, calcifications artérielles diffuses.

5. Traitement

0
- Objectif tensionnel < 130/85 mmHg.
- Moyens :
  – règles hygiéno-diététiques avec diminution de la surcharge pondérale, régime modérément hyposodé, réduction de la consommation d'alcool, activité physique régulière, arrêt du tabac ;

– éviter les médicaments hypertenseurs comme les œstroprogestatifs chez les femmes, les corticoïdes, les AINS;
– traitement médicamenteux : IEC ou ARA II en première intention, à visée néphroprotectrice, puis association thérapeutique, toujours avec un diurétique en cas de polythérapie.



- Attention aux effets secondaires des antihypertenseurs chez les diabétiques :
  – risque d'aggravation de l'hypoglycémie : bêtabloquants non cardio-sélectifs;
  – risque d'hypotension orthostatique : diurétiques, antihypertenseurs centraux, vasodilatateurs;
  – risque d'hyperkaliémie : diurétiques épargneurs du potassium, bêtabloquants non cardio-sélectifs, IEC;
  – œdèmes des membres inférieurs (avec risque de traumatisme du pied) : inhibiteurs calciques;
  – insuffisance rénale aiguë : IEC (et inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine II) en cas d'hypovolémie ou de sténose bilatérale des artères rénales;
  – dysérection : antihypertenseurs centraux, bêtabloquants, diurétiques;
  – toux : IEC;
  – constipation, pollakiurie : Verapamil®, Tildiem®;
  – aggravation d'une artérite des membres inférieurs : bêtabloquants non cardio-sélectifs.

D. Artéropathie oblitérante des membres inférieurs ITEM 131

1. Épidémiologie

L'incidence de l'artéropathie oblitérante des membres inférieurs est multipliée par 40 chez les diabétiques.

2. Clinique

- Localisation distale ou proximale ou globale.
- Classification :
  – stade I : asymptomatique ou absence d'un pouls;
  – stade II : claudication intermittente (le plus souvent au niveau du mollet s'il y a une sténose fémorale ou du pied s'il y a une sténose distale);
  – stade III : douleur de décubitus (ischémie permanente);
  – stade IV : troubles trophiques avec gangrène distale, sèche, douleur pénible localisée, zone froide, violacée.

3. Examens complémentaires

a) Échographie-Doppler artériel de tous les axes des membres inférieurs

- Indications :
  – fortement conseillée :
    • chez le diabétique de plus de 40 ans;
    • et/ou durée d'évolution du diabète > 20 ans;
    • et/ou coronaropathie connue ou athérome des troncs supra-aortiques connu;

- et/ou présence d'un souffle ou disparition d'au moins deux pouls au niveau des membres inférieurs;
- et/ou symptômes évocateurs;

0 – en cas d'infection du pied (examen systématique effectué).

■ Méthode : exploration de tous les segments depuis l'aorte abdominale jusqu'au tronc tibiopéronier, avec examen des axes : flux tibial postérieur, antérieur et péronier.

b) Artériographie

■ Indication : examen de référence pour évaluation anatomique des lésions artérielles des membres inférieurs en vue d'une revascularisation.

■ But : bilan lésionnel ou traitement par angioplastie (lésion simple courte).

■ Contre-indication : insuffisance rénale.

■ Précautions : arrêt des biguanides et bonne hydratation.

c) Autres

■ Mesure de la pression transcutanée en oxygène du dos du pied, de façon étagée :
- valeurs normales : 50 mmHg;
- < 20 mmHg : ischémie mettant en jeu le pronostic local à court terme, indication à une artériographie des membres inférieurs pour geste de revascularisation (angioplastie-pontage).

■ Mesure de l'index de pression systolique :
- gradient de pression cheville-bras > 1 : pas d'insuffisance artérielle;
- gradient < 0,9 : risque vasculaire;
- gradient < 0,6 : ischémie d'effort;
- gradient < 0,4 : ischémie critique au repos.

■ Angio-IRM et angio-scanner : alternatives à l'artériographie pour exploration de lésions distales et calcifiées.

4. Évolution

■ Le risque de gangrène est 6 fois plus élevé chez le diabétique.

■ L'évolution est rapide.

5. Traitement

■ Traitement médical :
- équilibre glycémique optimal;
- règles hygiéno-diététiques : suppression du tabac, activité physique régulière;
- équilibre des autres facteurs de risque cardiovasculaire;
- antiagrégants plaquettaires;
- antibiotique en cas de surinfection.

■ Revascularisation chirurgicale :
- indications : artéropathie oblitérante des membres inférieurs de stade III ou IV, ou II avec périmètre de marche < 300 m;
- moyens :
  - chirurgie de revascularisation en cas de lésions longues, irrégulières, avec bon lit d'aval;
  - angioplastie endoluminale percutanée par ballonnet en cas de sténose proximale unique et courte.

E. Autres atteintes artérielles

- Artères cervicales et cérébrales : lésions à rechercher par échographie-Doppler des troncs supra-aortiques en présence d'un souffle vasculaire ou en cas de symptômes évocateurs ou chez un patient à haut risque cardiovasculaire ITEM 133.
- Atteintes pelviennes avec sténose des artères rénales ITEM 134.

III. PIED DIABÉTIQUE

- Cinq à 10 % des diabétiques sont victimes d'une amputation.
- La moitié de ces amputations pourraient être évitées.

A. Physiopathologie

Deux facteurs sont primordiaux (*fig. 233-6*) :

- l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs ;
- la neuropathie diabétique, qui diminue la sensibilité tactile, thermoalgique, provoque des troubles statiques, des durillons, des troubles moteurs, une altération vasculaire, une fragilisation osseuse par dysautonomie, une hyperkératose.

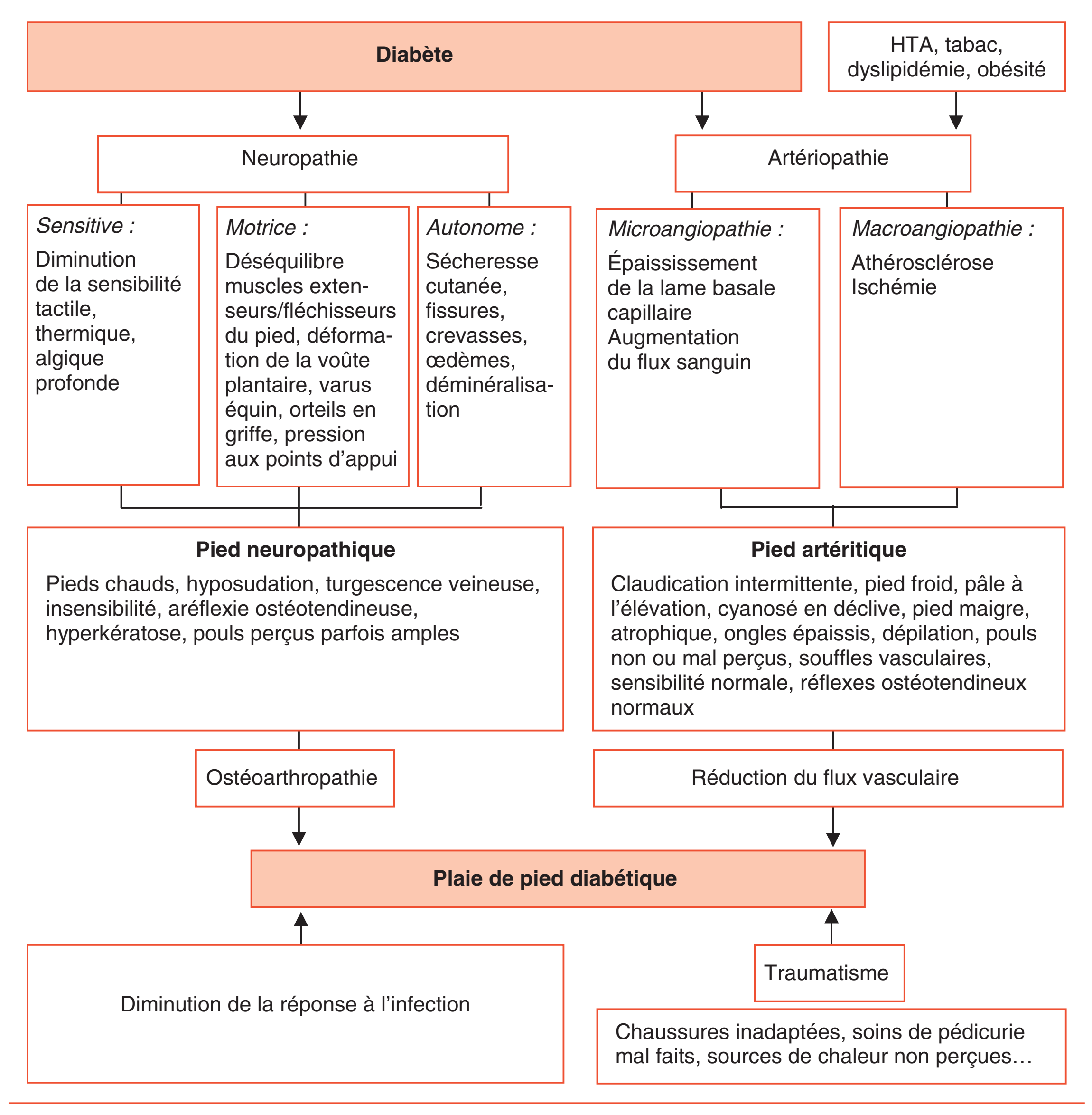


Fig. 233-6. Physiopathologie des plaies du pied diabétique.

B. Clinique

1. Lésions du pied de neuropathie diabétique

- Stade de début : peau sèche, fissurée, ampoules, cors sur les zones de points d'appui et de frottement; traitement par soins locaux et hygiène des pieds sont fondamentaux.
- Mal perforant plantaire : ulcération indolore survenant sur les points d'appui, le plus souvent en regard de la tête des métatarsiens, lésion chronique et creusante, siège d'une infection avec risque d'ostéite par contiguïté.
- Pied de Charcot : ensemble de déformations secondaires à l'ostéoarthropathie nerveuse, réalisant un pied de forme cubique par effondrement de la voûte plantaire avec fracture, ostéonécrose, luxation du scaphoïde et du 1er cunéiforme, cou du pied élargi, ostéolyse, associé à des maux perforants plantaires.

2. Lésions du pied artéritique ITEM 208

- Plaie douloureuse, localisée au talon ou à l'orteil (fissures), d'aspect ulcéré, violacée, entourée d'un halo érythémateux avec signes d'artériopathie : pied froid, pas de pouls.
- Évolution vers la nécrose : gangrène sèche, dure, noirâtre.

3. Classification des lésions du pied diabétique

- Pied diabétique à risque : tous les patients diabétiques présentant soit une neuropathie (dysesthésie, paresthésie, anesthésie, hyperesthésie), une arthropathie, une dermopathie (altération unguéale, sécheresse de la peau, atrophie des tissus cellulaires sous-cutanés) ou une vasculopathie, même discrète.
- Ulcère neuropathique : ulcère en regard d'un point de pression ou de déformation du pied, de forme arrondie, avec hyperkératose péri-ulcéreuse et indolore, perfusion artérielle adéquate, avec pouls périphériques présents; les trois localisations principales sont : face plantaire des 1er et 5e métatarsiens et calcanéum postérieur.
- Arthropathie neuropathique : fractures spontanées asymptomatiques.
- Maladie de Charcot : subluxation plantaire du tarse et perte de la concavité médiale du pied causée par le déplacement de l'articulation calcanéo-astragalienne, associée à une luxation tarso-métatarsienne.
- Ulcère neuro-ischémique : ulcère nécrotique initialement sec et de localisation habituellement latéro-digitale, progressant rapidement en une forme humide et suppurative en cas d'infection surajoutée; généralement, pouls absents et neuropathie associée.
- Pied diabétique infecté : diagnostic clinique et non microbiologique car la plaie est toujours colonisée par la flore commensale du patient; diagnostic d'infection devant au moins 2 des signes suivants : augmentation de volume, œdème péri-lésionnel, sensibilité locale ou douloureuse, présence de pus ou chaleur locale. Différentes formes sont distinguées :
  - *infection superficielle, ou dermohypodermite bactérienne aiguë* (*fig.* 233-7*a*) : signes locaux dominés par la rougeur péri-lésionnelle, allant jusqu'au placard

inflammatoire extensif; dans 90 %–95 % des cas, un seul germe pathogène à gram positif : staphylocoque doré ou streptocoque **ITEMS 187, 207**;

– *infection nécrosante, ou dermohypodermite bactérienne nécrosante* (*fig. 233-7b*) : nécrose tissulaire de l'hypoderme puis du derme, l'atteinte de l'aponévrose superficielle définit la fasciite nécrosante; signes locaux dominés par les décollements cutanés et la coloration rapidement violacés des téguments, évolution vers la fasciite si dégradation rapide de l'état générale, insuffisance rénale, extension subite des décollements, hypoesthésie cutanée; atteinte souvent polymicrobienne **ITEM 204**;

– *gangrène humide* (*fig. 233-7c*) : présence de tissus nécrotiques noirâtres, lésions rapidement évolutives, décollement et pus grisâtre, nauséabond, dégradation rapide de l'état général et sepsis;

– *collections purulentes* : abcès ou phlegmon;

– *ostéite et ostéoarthropathie* : localisation la plus fréquente au niveau des 1er, 2e et 5e orteils, évolution souvent symptomatique; contact osseux à l'exploration de l'ulcère au moyen d'une aiguille boutonnée (valeur positive prédictive de 90 %).

C. Évolution

- Surinfections fréquentes avec suintement, œdème inflammatoire, polymicrobiennes, nécessitant des prélèvements profonds.
- Lésions osseuses : ostéolyse (géodes, aspect en sucre d'orge), ostéoporose, rupture de la corticale à l'extrémité distale des métatarsiens, lésions articulaires secondaires.

D. Traitement

- Mesures générales : O
  – prophylaxie antitétanique systématique;
  – prévention de la thrombose veineuse par héparine de bas poids moléculaire (HBPM);

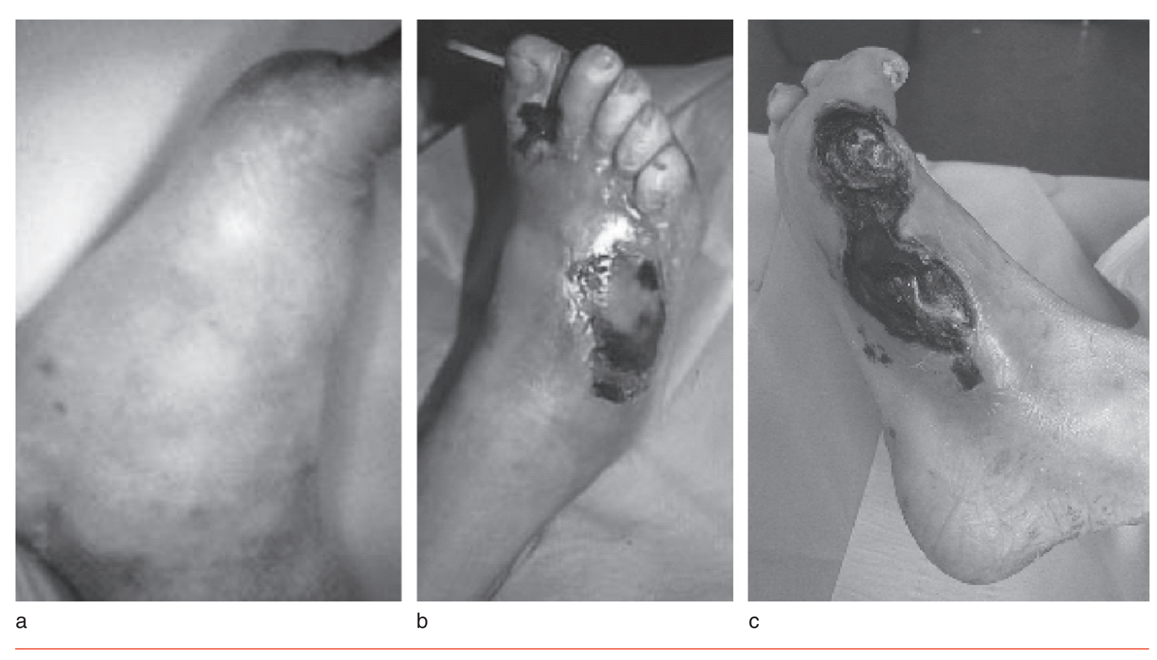


Fig. 233-7. a. Dermohypodermite (ou cellulite). b. Dermohypodermite nécrosante. c. Gangrène.

– régime hyperprotéiné pour une bonne cicatrisation en cas de dénutrition ;
– équilibre glycémique strict ;
– décharge stricte.

- Traitements des lésions neurologiques :
– décharge stricte ;
– pansement sec ;
– ablation des zones d'hyperkératose ;
– antibiothérapie en cas d'infection ;
– mal perforant : décharge stricte (orthèse, plâtre ou chaussure spéciale), parage de la plaie, antisepsie locale par Bétadine® et antibiothérapie générale prolongée, adaptée à l'antibiogramme, ablation éventuelle des séquestres osseux, insulinothérapie si équilibre glycémique non atteint, revascularisation si besoin ; en cas de surinfection massive : drainage chirurgical et antibiothérapie intraveineuse.
- Traitement des lésions artérielles : revascularisation.

E. Conduite à tenir devant une plaie chez un diabétique

1. Clinique

Rechercher des signes :

- d'infection : par inspection de la plaie et des tissus environnants (dermohypodermite, phlegmon, cellulite, gangrène gazeuse) ; par la recherche de la présence de pus (avec prélèvement avant d'introduire une antibiothérapie) et d'un éventuel contact osseux, qui posera le diagnostic d'une ostéite ; recherche de signes généraux d'infection : fièvre ITEM 203 ;
- de neuropathie avec dysesthésie, paresthésie, anesthésie, hyperesthésie ;
- d'artériopathie : pouls non palpables, souffles vasculaires ou pied froid.

2. Examens complémentaires

Les examens complémentaires ne doivent pas retarder la prise en charge.

- Hémocultures, prélèvements bactériologiques locaux si infection.
- Radiographie des pieds à la recherche de signe de pied diabétique : déminéralisation pseudo-algodystrophique, puis ostéolyse, chondrolyse majeure (aspect effilé en sucre d'orge des phalanges, aspect en coup de gomme des diaphyses), puis signes de reconstruction anarchique et hypertrophique (périostose, ostéophytose, ossification des parties molles).

O
- Échographie-Doppler artériel des membres inférieurs.

3. Traitement

O
- Mise en décharge (pas d'appui).

- Débridement avec exérèse de l'hyperkératose, élimination des tissus nécrosés, drainage des collections, désinfection.

- Antibiothérapie générale bactéricide à large spectre couvrant staphylocoques, streptocoques, germes à gram négatif et, en cas d'ischémie, anaérobies, avec diffusion tissulaire et osseuse (Augmentin® ou Bactrim® + Flagyl® ou Tazocilline® chez le malade multi-hospitalisé ; avec aminoside pendant quelques jours si signes généraux), secondairement adaptée à l'antibiogramme, pendant 4 à 6 semaines en cas d'ostéite.
- Héparinothérapie à dose hypocoagulante.
- Prévention du tétanos ITEM 103.
- Équilibre strict des glycémies (renforcement des antidiabétiques oraux ou insulinothérapie transitoire pour obtenir des glycémies optimales).
- Déterminer la cause et prévenir les récidives.

Conseils aux diabétiques pour les soins de pieds

- Lavage quotidien à l'eau tiède.
- Bien sécher entre les orteils.
- Inspection quotidienne.
- Si hyperkératose : utiliser une pierre ponce.
- Pas de bain de pied prolongé.
- Limer les ongles (pas trop court).
- Changer de chaussettes chaque jour.
- Porter des chaussures souples, larges et fermées (acheter les nouvelles paires en fin de journée car les pieds sont plus gros). 0
- Vérifier l'état de la semelle avec les mains.
- Ne jamais marcher pieds nus.
- À la maison, porter des chaussons confortables.
- En cas de plaie, consulter le médecin en urgence.
- Ne jamais utiliser de bouillotte ou de couverture chauffante.

F. Prévention

- Éducation fondamentale du patient et de l'entourage, avec messages adaptés, en tenant compte de certaines difficultés (troubles visuels, auditifs, impotence) : auto-examen des pieds, chaussage non traumatique, hygiène et entretien des pieds.
- Soins de pédicurie : ablation de l'hyperkératose et soins de l'ongle.
- Chaussage de qualité, chaussures orthopédiques adaptées, orthèses plantaires.
- Chirurgie correctrice préventive en cas de déformation importante du pied pour diminuer l'hyperpression localisée.

IV. AUTRES COMPLICATIONS DU DIABÈTE

A. Complications cutanées

- Prurit : témoin d'un diabète mal équilibré, le plus souvent localisé au niveau génital.
- Dermopathie diabétique (liée à la microangiopathie cutanée) : taches brunes non saillantes sur les membres inférieurs.

- Nécrobiose lipoïdique : papules nodulaires de 1 à 3 mm de diamètre, jaunâtres, indolores, sur la face antérieure des jambes.
- Bullose diabétique : éruption bulleuse brutale, rare.
- Granulome annulaire : nodules fermes, bien limités, regroupés en anneau.
- Acanthosis nigricans, marqueur d'une insulinorésistance sévère.

B. Complications rhumatologiques

1. Manifestations articulaires ou fibrosantes

- Capsulites rétractiles : surtout au niveau des épaules, d'évolution longue (12 à 18 mois), régression parfois incomplète.
- Algodystrophies.
- Chéiroarthropathie : épaississement du tissu périarticulaire et sous-cutané à l'origine d'une limitation de la mobilité palmaire (signe de la prière : incapacité à joindre les mains), équivalents possibles au pied, coude, genou.
- Maladie de Dupuytren : elle touche 25 % des diabétiques ; l'équivalent aux pieds est la maladie de Ledderhose.
- Tendinopathies, notamment des fléchisseurs de la main avec nodules, doigts à ressaut.

2. Atteintes neuromusculaires

- Cruralgie : classique, isolée ou associée à d'autres mononévrites ; recrudescence nocturne et absence de conflit disco-radiculaire ; forme hyperalgique amyotrophiante possible si diabète déséquilibré.
- Neuropathie thoraco-abdominale : responsable de douleur thoracique ou abdominale, nocturne, en hémiceinture, bilatérale et intense.
- Syndrome du canal carpien : acroparesthésies des trois premiers doigts.
- Infarctus musculaires : douleurs musculaires.

3. Infections ostéoarticulaires

Elles sont plus fréquentes, surtout aux pieds.

C. Autres complications

- Dyslipidémies avec hypertriglycéridémie et hypo-HDLémie fréquentes ITEM 129 *bis*.
- Hyperuricémie.
- Associations immunologiques dans le diabète de type 1 : maladie de Basedow, thyroïdite de Hashimoto, maladie de Biermer, sclérose en plaques, myasthénie, vitiligo, insuffisance surrénale lente, maladie cœliaque.
- Complications infectieuses bactériennes (pulmonaires, nécessitant une vaccination antigrippale annuelle et antipneumococcique tous les 5 ans ITEM 76 ; urinaires, cutanées), virales, mycosiques ITEM 187.

La contraception chez la femme diabétique

Problématique

- Il y a nécessité de considérer :
  - le problème des risques métabolique et vasculaire liés à la contraception ;
  - le problème des risques de la grossesse chez la femme diabétique : risque d'aggravation du diabète, des complications et risques gravidique et fœtal.
- D'où la nécessité d'une contraception et d'une planification des grossesses chez la femme diabétique.

Moyens

- Contraception non hormonale :
  - une contraception locale peut être suffisante chez une diabétique nullipare, ayant des rapports sexuels épisodiques ;
  - dispositif intra-utérin chez la multipare dont le diabète est bien équilibré et en absence d'antécédents infectieux pelviens ou de grossesse extra-utérine.
- Contraception hormonale si le dispositif intra-utérin n'est pas possible :
  - contraception œstroprogestative interdite en principe à cause des risques thrombotiques ; mais on peut l'utiliser quand même avec des **restrictions formelles** si : tabagisme, néphropathie, rétinopathie, neuropathie, évolution > 20 ans, mauvais équilibre du diabète, hypertension artérielle associée, surpoids ; par exemple : pilules œstroprogestatives de troisième génération : Melodia®, Méliane®, Cycléane 20® ;
  - contraception par progestatifs possible et souvent préférée aux œstroprogestatifs. Concernant les progestatifs :
    - les indications des microprogestatifs sont limitées du fait de leur mauvaise tolérance gynécologique et de l'absence de sécurité contraceptive en cas d'oubli ; par exemple : levonorgestrel (Microval®), désogestrel 75 µg en continu (Cérazette®) ;
    - les progestatifs dérivés de la 19-norprogestérone (macroprogestatifs) sont fréquemment utilisés, surtout lorsque le stérilet est contre-indiqué ; par exemple : acétate de nomégestrol 5 mg par jour (Lutényl®), acétate de chlormadinone 10 mg par jour (Lutéran®) de J5 à J25.

Fiche **Dernier tour**

Diabète sucré de type 1 et de type 2

Définition du diabète

■ La définition est fondée sur le niveau glycémique à partir duquel le risque microangiopathique est avéré.

■ Diagnostic positif selon trois possibilités : 0
- glycémie à jeun à 2 reprises ≥ 1,26 g/l [7 mmol/l] ;
- et/ou : glycémie à la 2e heure de l'HPO ≥ 2 g/l [11,1 mmol/l] ;
- et/ou : symptômes cliniques évocateurs de diabète (syndrome polyuro-polydipsique, amaigrissement) et glycémie ≥ 2 g/l [11,1 mmol/l] à n'importe quel moment.

■ Autres troubles du métabolisme glucidique avec risque de diabète dans les 10 ans de 25 % à 50 % :
- intolérance aux glucides : glycémie à jeun < 1,10 g/l [6,1 mmol/l] et glycémie à la 2e heure de l'HGPO entre 1,4 et 2 g/l [7,8 et 11,1 mmol/l] avec une glycémie à 30, 60 ou 90 minutes ≥ 2 g/l [11,1 mmol/l] ;
- hyperglycémie modérée à jeun : glycémie à jeun entre 1,10 et 1,26 g/l [6,1 et 7,8 mmol/l] et glycémie à la 2e heure de l'HPO < 1,4 g/l [7,8 mmol/l].

Étiologie et caractéristiques du diabète sucré

■ Diabète de type 1 :
- début brutal : syndrome cardinal (polyuro-polydipsie, polyphagie, amaigrissement et asthénie) ;
- sujet jeune, mince, avec cétonurie associée à la glycosurie ;
- pas d'antécédent familial dans 9 cas sur 10 ;
- début avant 20 ans, mais 2 pics d'incidence vers 12 et 40 ans ;
- terrain auto-immun (vitiligo, maladie de Basedow, thyroïdites, maladie de Biermer) ;
- une forme clinique atypique : le diabète de type 1 d'évolution lente :
  - âge > 40 ans, avec ou sans surpoids ;
  - diabète non insulinodépendant non cétosique ;
  - terrain auto-immun (dysthyroïdie, maladie de Biermer, vitiligo) ;
  - marqueurs d'auto-immunité positifs.

■ Diabète de type 2 :
- découverte fortuite (asymptomatique) ;
- sujet > 40 ans avec surpoids ou obésité (rapport taille/hanche > 0,8 chez la femme et > 0,95 chez l'homme) ;
- hérédité familiale ;
- terrain cardiovasculaire (hypertension artérielle essentielle et/ou à hypertriglycéridémie).

■ Diabètes iatrogènes : corticoïdes (sous toutes les formes), bêtabloquants non cardiosélectifs, diurétiques hypokaliémiants, progestatifs de synthèse de type norstéroïdes, sympathicomimétiques (salbutamol), antiprotéases (traitement du sida).

■ Autres causes (à rechercher en cas de doute diagnostic uniquement et en fonction du contexte clinique) :
- pancréatite chronique calcifiante :
  - homme de plus de 40 ans, dénutri ;
  - antécédents d'alcoolisme ;
  - association à une insuffisance pancréatique externe (stéatorrhée et malabsorption) ;
  - traitement par insulinothérapie à risque majeur d'hypoglycémies sévères car carence associée en glucagon ;
  - diagnostic : calcifications pancréatiques sur le cliché d'abdomen sans préparation ou le scanner abdominal ;

Fiche Dernier tour

– hémochromatose :
  • contexte d'hépatopathie ;
  • diagnostic par dosage du fer sérique et du coefficient de saturation de la transferrine, confirmation par la mise en évidence de la mutation *HFE* ;
  • traitement : saignées initialement hebdomadaires, mais diabète irréversible ;
– diabètes endocriniens : hyperthyroïdie, phéochromocytome, syndrome de Cushing, acromégalie, maladie de Conn, glucagonome, somatostatinome ;
– cancer du pancréas :
  • amaigrissement, fièvre, ictère ;
  • > 40 ans ;
  • pas d'antécédent familial de diabète ;
  • diagnostic par imagerie pancréatique (échographie et scanner du pancréas) ;
– diabète africain :
  • chez les Africains et les Indiens ;
  • début entre 30 et 40 ans ;
  • début aigu, généralement avec cétose ;
  • évolution secondaire vers un mode non insulinodépendant avec des décompensations aiguës ;
– diabète MODY :
  • hérédité avec transmission autosomique dominante ;
  • diabète non insulinodépendant ;
  • survenue avant l'âge de 25 ans, parfois même dans l'enfance ;
  • MODY 2 : hyperglycémie bénigne familiale due à une mutation de la glucokinase ;
  • MODY 1, 3 et 4 : mutations de facteurs de transcription de la famille HNF (retrouvés au niveau du foie et du pancréas), carence insulino-sécrétoire nécessitant rapidement une insulinothérapie ;
– diabète mitochondrial :
  • surdité de perception ;
  • hérédité maternelle ;
  • autres atteintes possibles : musculaires, neurologiques, cardiaques, rétiniennes ;
– diabète lipoatrophique :
  • congénital ou acquis ;
  • par disparition du tissu adipeux ;
  • insulinorésistance majeure avec hyperlipidémie et stéatose hépatique ;
  • cliniquement : acanthosis nigricans (pigmentation brunâtre avec aspect épaissi et velouté de la peau et nombreux papillomes au niveau du cou, des aisselles, de l'ombilic), témoin de l'insulinorésistance.

■ Causes rares : pancréatectomie totale, mucoviscidose, cirrhose hépatique, insuffisance rénale sévère.

Diabète de type 1

■ Physiopathologie :
– processus auto-immun ; 0
– destruction auto-immune des cellules insulinosécrétrices β (« insulite »), processus sur de nombreuses années associant une réaction d'immunité cellulaire dépendant des cellules T et une réaction humorale secondaire avec production d'anticorps anti-antigènes pancréatiques ;
– terrain de susceptibilité génétique (HLA-DR3 ou DR4) ;
– facteurs déclenchants (environnement, virus) ;
– hyperglycémie à partir de 10 % à 20 % de cellules β fonctionnelles ;
– présence d'autoanticorps dans 85 % des cas :
  • anticorps anti-îlots (ICA, *islet cell antibody*) ;

Fiche Dernier tour

   - anticorps anti-GAD (*glutamic acid decarboxylase*);
   - auto-anticorps anti-insuline, surtout chez l'enfant;
   - anticorps anti-IA-2 (*islet antigen number 2*).
- Clinique :
  - enfant ou adulte jeune (mais il peut se révéler à tout âge);
  - syndrome cardinal (syndrome polyuro-polydipsique, polyphagie et amaigrissement) ou acidocétose inaugurale.
- Évolution : complications aiguës, complications chroniques.
- Traitement :
  - prise en charge à 100 %;
  - insulinothérapie à vie, quotidienne, adaptée à chaque patient; O
  - régime équilibré (50 % à 55 % de glucides, 30 % de lipides, 15 % de protides);
  - exercice physique;
  - autosurveillance (glycémie; cétonurie en cas de glycémie > 2,5 g/l [13,9 mmol/l]);
  - dosage trimestriel de l'hémoglobine glyquée;
  - éducation diabétique du patient et de son entourage; O
  - surveillance médicale régulière;
  - bilan annuel des complications (dépistage et traitement); O
  - dépistage et traitement des facteurs de risque cardiovasculaire associés. O

Diabète de type 2

- Épidémiologie :
  - prévalence élevée : 4,8 % des adultes français, avec augmentation de la prévalence avec l'âge (12,2 % des plus de 65 ans);
  - proportion importante de diabètes méconnus;
  - problème de santé publique.
- Physiopathologie :
  - maladie polygénique (prédispositions génétiques);
  - rôle essentiel des facteurs environnementaux : obésité androïde et sédentarité;
  - association d'une insulinorésistance et d'une insulinodéficience relative puis absolue. O
- Diagnostic :
  - découverte fortuite (glycosurie à la médecine du travail, dépistage);
  - complications révélatrices;
  - syndrome cardinal.
- Dépistage :
  - systématique chez les sujets > 45 ans avec un des facteurs suivants :
    - origine non caucasienne et/ou migrant;
    - marqueurs du syndrome métabolique : excès pondéral, hypertension artérielle (PA systolique > 140 mmHg et/ou PA diastolique > 90 mmHg et/ou HTA traitée), HDL-cholestérol < 0,35 g/l et/ou triglycérides > 2 g/l et/ou dyslipidémie traitée;
    - antécédents de diabète familial du 1er degré;
    - antécédents de diabète gestationnel ou d'enfants de poids de naissance de plus de 4 kg;
    - antécédents de diabète temporaire;
  - par dosage de la glycémie veineuse à jeun, à répéter tous les 3 ans en l'absence d'anomalie.
- Biologie :
  - glycémie veineuse ≥ 1,26 g/l à deux reprises;
  - et/ou : glycémie veineuse 2 heures après HPO ≥ 2 g/l.
- Évolution :
  - complications aiguës;
  - complications chroniques : surtout les complications cardiovasculaires.

Fiche Dernier tour

- Traitement :
  – prise en charge à 100 %, traitement à vie, prise en charge multidisciplinaire et individualisée avec une stratégie d'addition des traitements dans le temps ;
  – régime hypocalorique en cas de surpoids (objectif : perte de 5 % du poids), équilibré, pauvre en sucres rapides, riche en fibres (55 % glucides, 30 % lipides, 15 % protéines) ; 0
  – exercice physique régulier indispensable ; avec précautions particulières par rapport aux pieds et aux risques d'hypoglycémies ; 0
  – antidiabétiques oraux, après échecs des mesures hygiéno-diététiques seules pendant 3 à 6 mois ou d'emblée en plus des mesures hygiéno-diététiques si l'HbA1c initiale est supérieure à 6,5 % :
    • biguanides (réduisent l'insulinorésistance) : en premier en cas de surpoids ;
    • sulfamides hypoglycémiants (stimulent l'insulinosécrétion) : en l'absence d'obésité ;
    • glinides : insulinosécréteur d'action rapide en cas d'insuffisance rénale ;
    • acarbose (retarde l'absorption des glucides) ;
    • thiazolidinedione : prescription en association après échec de la monothérapie ; avec surveillance stricte ;
    • inhibiteurs du DPP4 en bithérapie en cas de risque d'hypoglycémie ou de prise de poids délétère (mais traitement cher) ;
    • analogues du GLP-1 : en trithérapie si IMC > 30 (mais injection sous-cutanée et traitement cher) ;
  – respect des contre-indications : 0
    • biguanides (risque d'acidose lactique) : insuffisance rénale, insuffisance cardiaque, insuffisance respiratoire sévère, infection aiguë ;
    • sulfamides (risque d'hypoglycémies sévères) ;
    • thiazolidinedione : toxicité hépatique, insuffisance cardiaque ;
  – insulinothérapie transitoire ou définitive :
    • transitoire en cas de contre-indication aux antidiabétiques oraux (grossesse, sepsis) ;
    • définitive en cas d'échec d'un traitement oral : en première intention, adjonction d'une insuline semi-lente au coucher à une bithérapie orale ; en cas d'échec, insulinothérapie fractionnée (2 à 4 injections par jour) avec arrêt des insulinosécréteurs ;
  – stratégie thérapeutique dans le diabète de type 2 (HAS, 2006) : voir *tableau 233-X* ;
  – surveillance glycémique : toujours en cas de traitement insulinosécréteur ou d'insulinothérapie, en cas d'insulinothérapie prochaine et afin d'améliorer l'équilibre glycémique comme instrument d'éducation ;
  – HbA1c tous les 3 mois avec des objectifs à adapter au patient ;
  – dépistage et traitement des complications ;
  – dépistage et traitement des infections (examen dentaire annuel) ;
  – prévention thromboembolique par antiagrégant plaquettaire en cas de facteur de risque cardiovasculaire associé ;
  – vaccinations contre les grippes et le pneumocoque ;
  – dépistage et traitement des facteurs de risque cardiovasculaire, adaptés aux objectifs (traitement d'une dyslipidémie, d'une hypertension artérielle, sevrage tabagique, prise en charge d'un surpoids). 0

Complications aiguës

Acidocétose

- Physiopathologie : carence absolue ou relative en insuline.
- Facteurs favorisants : infections, accident cardiovasculaire, arrêt du traitement, chirurgie, grossesse.
- Clinique : syndrome cardinal, polypnée de Kussmaul, troubles digestifs, signes neurologiques, déshydratation globale, crampes musculaires.

Fiche Dernier tour

■ Biologie : hyperglycémie veineuse > 4 g/l [13 mmol/l], cétonurie, acidose métabolique avec trou anionique élevé, signes de déshydratation, dyskaliémie.
Trou anionique = Na + K – (Cl + HCO_3) [élevé si > 16 mEq/l]. 0
■ ECG : recherche de signes d'hypokaliémie (allongement de l'espace QT, sous-dénivellation du ST, aplatissement de l'onde T, apparition d'une onde U) et d'infarctus du myocarde.
■ Prise en charge :
- urgence vitale ;
- bilan biologique en urgence : ionogramme sanguin, glycémie, gaz du sang ; ECG ; 0
- traitement sans attendre les résultats des examens, mesures de réanimation ; 0
- insulinothérapie (IVSE) (10 unités/heure initialement) avec relais sous-cutané dès la disparition de la cétose et adaptation des posologies à la glycémie horaire ;
- réanimation hydroélectrolytique (avec apports précoces en potassium) ;
- traitement de la cause déclenchante ;
- soins non spécifiques du coma ;
- surveillance :
  - constantes vitales ;
  - glycémie capillaire horaire ;
  - cétonurie à chaque diurèse ;
  - ionogramme et ECG répétés (dépistage des hypokaliémies).

■ Évolution favorable.
■ Importance du traitement préventif et de l'éducation (ne jamais arrêter l'insuline, bandelette urinaire à la recherche de cétonurie dès que la glycémie > 2,5 g/l, injection de 5 unités par croix de cétonurie et consultation aux urgences en cas de persistance de la cétonurie).

Coma hyperosmolaire

■ Physiopathologie : hyperglycémie majeure provoquant une polyurie osmotique et une déshydratation massive.
■ Facteurs favorisants : infection, diarrhée, vomissements, trouble neurologique cérébral, diurétiques, corticoïdes, nutrition entérale ou parentérale mal conduite.
■ Terrain : sujet âgé, diabète de type 2, diurétiques, insuffisance rénale.
■ Clinique : déshydratation intense, signes neurologiques avec parfois crises comitiales et signes de localisation, nausées, vomissements, douleurs abdominales.
■ Biologie : osmolarité > 350 mmol/l ; glycémie > 6 g/l [33 mmol/l] ; natrémie > 140 mmol/l ; insuffisance rénale aiguë fonctionnelle ; gaz du sang variables mais pH toujours > 7,2 ; cétonurie absente ou discrète ;
Osmolarité = (Na + K) × 2 + Glycémie + Urée [en mmol/l]. 0
■ ECG : recherche d'un trouble supraventriculaire.
■ Prise en charge :
- urgence vitale ;
- bilan biologique en urgence : ionogramme sanguin, glycémie, gaz du sang ; ECG ; 0
- traitement sans attendre les résultats des examens, mesures de réanimation ; 0
- insulinothérapie IVSE, à adapter à la glycémie ;
- réhydratation progressive (pas de solutés hypotoniques, 4 litres sur les 12 premières heures puis 1 litre toutes les 6 heures) ;
- apports potassiques à adapter à la kaliémie, souvent à partir du 3e litre de perfusion ;
- traitement de la cause déclenchante ;
- nursing, héparinothérapie, antibiothérapie ;
- surveillance horaire de la glycémie, de la diurèse, de la conscience et, toutes les 4 heures, ionogramme sanguin, ECG et glycémie.

■ Évolution insidieuse, mortalité de 20 % par collapsus, anurie, œdème cérébral iatrogène, infections, complications de décubitus.

Fiche Dernier tour

Acidose lactique

- Rare et grave.
- Physiopathologie : hypoxie tissulaire sévère et traitement par biguanides.
- Étiologie : insuffisance hépatique, insuffisance rénale, cirrhose, biguanides.
- Clinique : douleurs diffuses, polypnée sans haleine cétosique, troubles neurologiques, collapsus, oligo-anurie, troubles digestifs.
- Biologie : acidose métabolique sévère avec pH < 7,2 et bicarbonates < 10 mmol/l ; hyperlactatémie > 7 mmol/l ; trou anionique élevé > 15 mEq ; hyperkaliémie ; glycémie variable ; cétonurie absente ou discrète. O
- Traitement :
  - urgence vitale ;
  - réanimation générale (ventilation, restauration de l'hémodynamique, maintien de la diurèse par Lasilix®) ;
  - épuration extra-rénale ;
  - alcanisation par perfusion de bicarbonates de sodium 1 à 2 litres en 1 à 2 heures ;
  - insulinothérapie prudente, à adapter à la glycémie ;
  - soins non spécifiques ;
  - traitement de la cause déclenchante, notamment arrêt des biguanides ; O
  - surveillance : clinique et biologique.
- Évolution : mortalité de 50 %.
- Prévention : respect des contre indications des biguanides.

Hypoglycémie

Voir ITEM 206.

Microangiopathie diabétique

- Physiopathologie : rôle central de l'hyperglycémie chronique.
- Réduction de l'incidence par le bon contrôle glycémique.

Rétinopathie diabétique

- Il n'y a pas de parallélisme entre l'atteinte anatomique et le retentissement visuel.
- La baisse d'acuité visuelle est liée à l'œdème maculaire ou aux complications d'une rétinopathie proliférante.
- Stades de la rétinopathie diabétique (RD) : O
  - pas de rétinopathie diabétique ;
  - rétinopathie diabétique non proliférante :
    - RD non proliférante minime (microanévrysmes isolés) ;
    - RD non proliférante modérée (microanévrysmes, hémorragies rétiniennes punctiformes, nodules cotonneux, exsudats secs) ;
    - RD non proliférante sévère : association des signes évocateurs d'ischémie rétinienne sévère : anomalies veineuses nombreuses avec dilatations en chapelet et boucles veineuses, hémorragies intrarétiniennes étendues, groupement d'anomalies microvasculaires intrarétiniennes (AMIR) ;
  - rétinopathie diabétique proliférante :
    - RD proliférante non compliquée : présence de néovaisseaux prérétiniens et/ou prépapillaires ;
    - RD proliférante compliquée (hémorragie du vitré, décollement de rétine par traction, glaucome néovasculaire) ;
  - maculopathies diabétiques :
    - œdème maculaire diffus : œdème maculaire non cystoïde, œdème maculaire cystoïde ;
    - œdème maculaire focal ou « maculopathie exsudative » (exsudats secs maculaires menaçant la fovéola) ;
    - maculopathie ischémique.

Fiche Dernier tour

- Prise en charge :
  - traitement médical : équilibre glycémique et tensionnel ;
  - traitement de la rétinopathie diabétique par photocoagulation panrétinienne au laser dans tous les cas de rétinopathie diabétique proliférante et en cas d'œdème maculaire avec baisse visuelle significative et prolongée ;
  - traitement chirurgical de la rétinopathie diabétique (vitrectomie) : en cas de rétinopathie proliférante compliquée d'hémorragie intravitréenne persistante et/ou de décollement de rétine tractionnel ;
  - prévention et surveillance de la rétinopathie diabétique :
    - en l'absence de rétinopathie diabétique ou en cas de rétinopathie diabétique minime : examen ophtalmologique annuel ; O
    - angiographie rétinienne à la fluorescéine à réaliser dès les premiers signes de rétinopathie diabétique vus au fond d'œil ;
    - en cas de rétinopathie diabétique plus grave : surveillance tous les 4 à 6 mois ;
  - circonstances particulières justifiant une surveillance ophtalmologique rapprochée : O
    - puberté et adolescence ;
    - grossesse ;
    - normalisation rapide de la glycémie ;
    - chirurgie de la cataracte ;
    - décompensation tensionnelle ou rénale.

Néphropathie diabétique

- Prédisposition génétique (seuls 30 % de sujets sont atteints après 20 ans de diabète).
- Stades de la néphropathie diabétique : O
  - stade I : néphropathie fonctionnelle : augmentation de la filtration glomérulaire ;
  - stade II : lésions rénales histologiques sans traduction clinique ;
  - stade III : néphropathie incipiens avec augmentation de la filtration glomérulaire et albuminurie positive > 20 µg/min ;
  - stade IV : néphropathie clinique (rétinopathie concomitante) avec diminution de la filtration glomérulaire, albuminurie > 300 mg/24 heures (protéinurie > 500 mg/24 heures) et croissante, hypertension artérielle (> 140/90 mm Hg) ;
  - stade V : insuffisance rénale terminale avec filtration glomérulaire < 10 ml/min et HTA volodépendante.
- Principes de la prise en charge :
  - équilibre parfait du diabète ;
  - régime hypoprotidique (0,8 g/kg par jour) ;
  - IEC ou ARA II dès le stade de microalbuminurie même en l'absence d'HTA ;
  - objectif tensionnel strict : PA < 130/80 voire < 125/75 mmHg si insuffisance rénale (nécessitant souvent une polythérapie) ;
  - traiter une éventuelle hyperlipidémie ;
  - arrêt du tabac ;
  - dépistage et traitement des infections urinaires ;
  - dépistage et traitement de l'athérome ;
  - prévention de l'aggravation de la fonction rénale : contre-indication des médicaments néphrotoxiques ; O
  - infections urinaires basses :
    - dépistage systématique chez le diabétique par une bandelette urinaire à la recherche de leucocyturie et de nitrites, et confirmation par ECBU ; au moins une fois par an ;
    - traitement par antibiothérapie pendant 8 jours après avoir éliminé une infection urinaire haute ;
  - infections urinaires hautes :
    - variabilité du tableau clinique : tableau classique de pyélonéphrite aiguë jusqu'à un déséquilibre glycémique isolé ;

Fiche Dernier tour

- gravité potentielle : nécrose papillaire, abcès rénal, pyélonéphrite chronique ;
- traitement en milieu hospitalier par antibiothérapie initialement intraveineuse et probabiliste, secondairement adaptée à l'antibiogramme avec relais *per os*, pour une durée totale de 3 semaines, à mettre en route dès réalisation des prélèvements bactériologiques ;
- éliminer l'abcès rénal par la réalisation d'un uro-scanner.

Neuropathie diabétique

■ Facteurs favorisants : âge, sexe masculin, grande taille, alcoolisme associé, carences nutritionnelles et dénutrition, ischémie, variations rapides de l'équilibre glycémique.

■ Formes cliniques :
- neuropathie périphérique :
  - mononeuropathie et mononeuropathie multiple ;
  - polyneuropathies (80 %–85 %), le plus souvent sensitive, distale et en chaussette ;
- neuropathie végétative :
  - manifestations cardiovasculaires (perte du baro-réflexe physiologique, hypotension orthostatique, troubles vasomoteurs) ;
  - manifestations urogénitales : éjaculation rétrograde, dysérection, vessie neurogène ;
  - manifestations digestives (gastroparésie, diarrhées) ;
- troubles neurotrophiques du pied (éducation, prévention).

■ Principes de prise en charge de la douleur de neuropathie :
- équilibration du diabète ;
- antalgiques simples (paracétamol, acide salicylique, AINS) ;
- autres antalgiques : antidépresseurs tricycliques ou non tricycliques, anticonvulsivants type Rivotril®, Tegretol®, Neurontin®.

Complications macroangiopathiques

■ Atteinte des artères musculaires allant de l'aorte jusqu'aux petites artères distales.

■ Deux maladies artérielles distinctes : athérosclérose et artériosclérose.

■ Principales causes de décès des diabétiques (accident vasculaire).

■ Complications de l'athérosclérose : caractères communs avec les non-diabétiques.

■ Particularités chez le diabétique :
- gravité : mortalité globalement multipliée par 2 ;
- accidents vasculaires cérébraux plus rarement hémorragiques mais micro-infarctus plus fréquents ;
- ischémie myocardique plus souvent indolore ;
- artérite des membres inférieurs : association fréquente à une neuropathie responsable du caractère indolore de l'ischémie ;

■ Principes de prévention : 0
- équilibre glycémique optimal ;
- diminution de l'insulinorésistance par réduction de la surcharge pondérale, augmentation de l'activité physique et prescription de biguanides ;
- réduction des boissons alcoolisées ;
- arrêt de l'intoxication tabagique ;
- traitement d'une dyslipidémie ;
- traitement de l'hypertension artérielle.

Coronaropathie

■ Arrêt des antidiabétiques oraux et insulinothérapie transitoire pour maintien de la glycémie entre 1,6 et 2 g/l en aigu. 0

■ Dépistage par ECG annuel.

■ Épreuve d'effort tous les 3 ans si :
- diabète de type 2 asymptomatique à haut risque : âge > 60 ans ou diabète > 10 ans et au moins 2 facteurs de risque :

Fiche **Dernier tour**

- dyslipidémie (cholestérol total > 2,5 g/l et/ou LDL > 1,6 g/l, HDL < 0,35 g/l, triglycérides > 2 g/l) et/ou traitement hypolipidémiant;
- PA ≥ 140/90 mm Hg ou traitement hypotenseur;
- tabagisme actif ou interrompu depuis moins de 3 ans;
- accident cardiovasculaire majeur avant l'âge de 60 ans chez les parents du 1er degré;

– diabète de type 2 avec :
- soit une artériopathie oblitérante des membres inférieurs et/ou un athérome carotidien;
- soit une protéinurie;

– diabète de type 2 et microalbuminurie et au moins 2 facteurs de risque.

Artériopathie oblitérante des membres inférieurs

■ Classification :
– stade I : asymptomatique ou absence d'un pouls;
– stade II : claudication intermittente (le plus souvent au niveau du mollet si sténose fémorale, ou du pied si sténose distale);
– stade III : douleur de décubitus (ischémie permanente);
– stade IV : troubles trophiques avec gangrène distale, sèche, douleur pénible localisée, zone froide, violacée.

■ Indications de l'échographie-Doppler artériel de tous les axes des membres inférieurs :
– fortement conseillée :
- chez le diabétique de plus de 40 ans;
- et/ou durée d'évolution du diabète > 20 ans;
- et/ou coronaropathie connue ou athérome des troncs supra-aortiques connu;
- et/ou présence d'un souffle ou disparition d'au moins deux pouls au niveau des membres inférieurs;
- et/ou symptômes évocateurs;

– en cas d'infection du pied (examen systématique effectué). O

Hypertension artérielle

■ Objectif tensionnel < 130/85 mmHg. O

Autres atteintes artérielles

■ Artères cervicales et cérébrales.
■ Atteintes pelviennes avec sténose des artères rénales.

Pied diabétique

■ Deux facteurs de risque avec deux types de lésion : la neuropathie et l'artériopathie (*tableau 233-XI*).

Tableau 233-XI. Les deux types de lésion du pied diabétique

Pied neuropathique	Pied artéritique
Pieds chauds, hyposudation	Pied froid, pâle à l'élévation, cyanose en déclive
Insensibilité	Sensibilité normale, claudication intermittente inconstante
Aréflexie ostéotendineuse	Réflexes ostéotendineux normaux
Hyperkératose	Pied maigre, atrophique, ongles épaissis, dépilation
Pouls perçus	Pouls non ou mal perçus, souffles vasculaires

■ Dépistage :
– examen clinique :
- examen des pieds à chaque consultation; O
- examen neurologique annuel avec examen au monofilament, au diapason et test au chaud-froid, réflexes ostéotendineux;

Fiche Dernier tour

- recherche de déformations du pied;
- examen cardiovasculaire annuel avec recherche des pouls et de souffle vasculaire;

– définir le risque podologique :
- risque 0 : pas de neuropathie;
- risque 1 : neuropathie isolée;
- risque 2 : neuropathie + déformations ou neuropathie + artériopathie;
- risque 3 : avoir déjà eu une plaie chronique.

■ Prise en charge :
– trois incontournables :
- mise en décharge;
- soins locaux;
- éradication de la cause de la plaie;

– en fonction du contexte : prise en charge de l'infection, prise en charge de l'artériopathie, prise en charge de l'hyperglycémie sévère.

■ Bilan complémentaire :
– bilan infectieux : cliniquement, recherche d'un contact osseux et examen bactériologique;
– bilan radiologique : radiographies centrées sur la plaie, répétées;
– bilan vasculaire :
- cliniquement;
- en cas de doute sur une artérite : Doppler artériel des membres inférieurs, mesure de la $TcPO_2$ et de la pression artérielle à la cheville;
- si signes d'artérite sévère : artériographie.

■ Traitement :
– décharge;
– mesures générales systématiques : prophylaxie antitétanique, anticoagulation préventive, régime hyperprotéiné en cas de dénutrition (surveillance de l'état nutritionnel), équilibre glycémique strict; 0
– mal perforant plantaire : débridement de la plaie;
– infection : antibiothérapie, discuter un drainage chirurgical;
– artérite : revascularisation.

■ Prévention : 0
– éducation du patient à risque podologique;
– soins de pédicurie;
– chaussage adapté.

■ Urgences : l'urgence ischémique et l'urgence septique.

Nutrition

ITEM 16

Grossesse normale
Besoins nutritionnels d'une femme enceinte

	Tour 1	Tour 2	Tour 3	Dernier tour
Date				

OBJECTIFS

(…)

- Expliquer les particularités des besoins nutritionnels d'une femme enceinte.

(…)

LIENS TRANSVERSAUX

- ITEM 17 Principales complications de la grossesse.
- ITEM 20 Prévention des risques fœtaux : infection, médicaments, toxiques, irradiation.
- ITEM 21 Prématurité et retard de croissance intra-utérin : facteurs de risque et prévention.
- ITEM 24 Allaitement et complications.
- ITEM 73 Risques sanitaires liés à l'eau et à l'alimentation. Toxi-infections alimentaires.
- ITEM 233 Diabète sucré de type 1 et 2 de l'enfant et de l'adulte. Complications.
- ITEM 267 Obésité de l'enfant et de l'adulte.

Sujet tombés

Sujets tombés aux concours de l'Internat : 1996

- 1996 (nord, dossier 6) :

  Mme X., primigeste de 30 ans, est enceinte de 32 semaines et se présente comme quelqu'un en parfaite santé. Elle mesure 170 cm, elle pèse 72 kg. Elle n'a pas d'œdèmes notés (le poids avant la grossesse était de 50 kg). La prise de poids a été progressive. La TA est à 16/10 cm Hg, la même valeur est retrouvée après 20 minutes de repos. Le Labstix est normal (pas de protéinurie). La hauteur utérine est égale à 25 cm. Le col n'est pas modifié.

  1) Quel diagnostic cette élévation de la tension artérielle évoque-t-elle ?
  2) Que pensez-vous de cette prise de poids ?
  3) Quelle est votre conduite immédiate ?

- 1996 (sud, dossier 12) :

  Madame V. consulte pour une polyarthrite distale. Elle a 33 ans et a accouché trois mois plus tôt à terme d'un garçon de 3,750 kg qu'elle continue d'allaiter. Dans ses antécédents, on note :

  – deux grossesses normales. Les enfants ont respectivement 4 et 3 ans. La contraception après la deuxième grossesse était assurée par un stérilet. La dernière grossesse est survenue sous stérilet ;
  – deux phlébites, l'une au décours d'un accouchement, l'autre sans facteur favorisant ;
  – l'apparition depuis 3 ans d'une photosensibilité.

  La TA est à 100/70 mmHg. Elle est apyrétique et présente une polyarthrite distale symétrique, prédominant sur les poignets, les métacarpophalangiennes et les interphalangiennes proximales. Le reste de l'examen



clinique est normal en dehors d'une pâleur conjonctivale. Le bilan biologique indique : VS : 68 mm à la première heure; glycémie : 5,2 mmol/l; créatininémie : 88 µmol/l; hypergammaglobulinémie à 28 g/l; ferritine : 15 ng/ml (normale : 20 à 300); hémoglobine : 9 g/dl; VGM : 70 fl (normale : 81-98); formule blanche : 3500 leucocytes dont 70 % de neutrophiles et 30 % de lymphocytes.

1) Quelle est l'étiologie la plus vraisemblable de l'anémie? Donnez vos arguments anamnestiques et biologiques.

La malade souhaite continuer d'allaiter. Son poids avant la grossesse était de 51 kg pour 1,60 m. Après l'accouchement, elle pesait 54 kg. Elle a perdu 2 kg dans le mois qui suivait l'accouchement. Depuis 2 mois, son poids est stable. Une enquête alimentaire est réalisée. Elle montre que son apport énergétique se situe entre 1800 et 2000 kcal; l'apport de fer est estimé à 18 mg par jour et l'apport de calcium à 600 mg par jour.

1) Commentez cette enquête en vous référant aux apports conseillés.
2) Dans cette situation, quels conseils nutritionnels donnez-vous à cette patiente?

CONSENSUS

- Aucune conférence de consensus n'existe à ce jour sur ce thème.

POUR COMPRENDRE…

■ La grossesse implique une adaptation de l'organisme maternel pour le développement optimal du fœtus et en vue de l'allaitement.

■ Dépenses énergétiques pendant la grossesse :
- besoins du fœtus et de ses annexes (environ 40 kcal par jour);
- constitution d'une réserve de lipides dans l'organisme de la mère (130 kcal par jour);
- métabolisme de base de la mère, en augmentation progressive pour atteindre + 20 % en fin de grossesse.

■ La croissance fœtale est peu dépendante des apports énergétiques maternels mais est compromise si l'apport est inférieur à 1600 kcal par jour. Il y a donc contre-indication à un régime hypocalorique pendant la grossesse.

■ Dans les pays développés, l'alimentation maternelle couvre très largement les besoins nécessaires à une croissance fœtale harmonieuse.

■ L'alimentation doit être variée, fractionnée dans la journée (3-5 fois) et riche en calcium (fromages, laitages), en fruits et légumes (vitamines et oligoéléments) et en protéines.

■ Objectifs des recommandations nutritionnelles pendant et après la grossesse :
- prévenir certaines déficiences ou carences (acide folique, vitamine D surtout et, plus rarement, fer ou iode), en favorisant la consommation de certains aliments ou en complétant l'apport alimentaire par un supplément médicamenteux;
- limiter les risques sanitaires liés à certains aliments (prévention de la listériose et de la toxoplasmose);
- surveiller le poids;
- proscrire certains comportements (alcool, tabagisme) à risque pour l'enfant;
- prévenir l'allergie;
- lutter contre les petits troubles digestifs de la grossesse.

I. BESOINS ÉNERGÉTIQUES PENDANT LA GROSSESSE

- Recommandations nutritionnelles chez la femme enceinte :
  - couvrir les besoins propres de la grossesse ;
  - assurer au fœtus une croissance normale ;
  - couvrir les besoins propres de la mère.
- Première moitié de la grossesse : phase anabolique pour la mère avec croissance du fœtus faible et constitution des réserves énergétiques maternelles (lipide, glycogène).
- Seconde moitié de la grossesse : phase catabolique pour la mère ; le fœtus prélève une partie de l'énergie nécessaire à sa croissance sur les réserves maternelles.
- Le coût énergétique de la grossesse a été évalué entre 70 000 et 80 000 kcal, ce qui représente un apport théorique supplémentaire de 250 à 280 kcal par jour.
- Du fait de mécanismes d'adaptation métabolique au cours de la grossesse, le supplément calorique nécessaire à la grossesse est modéré :
  - + 100 kcal par jour au cours des deux derniers trimestres de la grossesse sont suffisants pour mener à bien une grossesse normale ;
  - en pratique, les recommandations habituelles sont plus importantes : + 100 à + 300 kcal par jour.
- Prise de poids pendant la grossesse :
  - une prise de poids maîtrisée favorise une grossesse et un accouchement sans complication et un retour plus facile au poids antérieur au cours du *post-partum*, tout en constituant des réserves suffisantes pour assurer l'allaitement et prévenir l'apparition à long terme de certaines affections (obésité, diabète, complications cardiovasculaires) **ITEMS 233, 267** ;
  - il n'y a pas de prise de poids optimale valable pour toutes les femmes ;
  - la prise de poids idéale dépend du poids d'avant la grossesse (*tableau 16-I*).

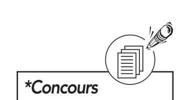


Tableau 16-I. Poids idéal à prendre pendant la grossesse

IMC	Prise de poids*
< 20	+ 12,5 à 18 kg
20 à 26	+ 11,5 à 16 kg
26 à 29	+ 7 à 11,5 kg
> 29	+ 6 à 10 kg

* + 3–4 kg en cas de grossesse gémellaire.

- La prise de poids correspond pour moitié à l'augmentation et à la formation de tissus adipeux maternels, au développement fœtal, au placenta, au liquide amniotique, à l'hypertrophie utérine, au développement mammaire et, pour l'autre moitié, à l'augmentation du liquide intracellulaire, du volume plasmatique et, en particulier pendant le troisième trimestre, à une rétention d'eau.
- Pendant la grossesse, le poids doit être vérifié à chaque consultation.

■ Le surpoids (préexistant ou acquis au cours de la grossesse) est un facteur de risque de diabète gestationnel, thromboembolique, d'hypertension artérielle, de prématurité, de césarienne et d'obésité maternelle à long terme.

■ Une prise de poids insuffisante augmente le risque de fausse couche ; une réduction importante du poids de naissance n'est effective qu'en cas de dénutrition sévère au troisième trimestre de grossesse.

0 ■ La grossesse contre-indique les régimes hypocaloriques.

II. BESOINS EN MACRONUTRIMENTS

1. Protéines

■ La femme enceinte est capable de mobiliser durant le dernier trimestre de gestation, au moment de la période de croissance la plus rapide du fœtus, les réserves protéiques accumulées au début de la grossesse.

■ Une augmentation des apports protéiques de 10 g par jour est cependant recommandée au cours de la grossesse.

■ *En pratique* : privilégier les protéines animales, de qualité nutritionnelle supérieure à celles des végétaux, déficitaires en acides aminés indispensables.

■ *Recommandation* : consommation de viande 2 fois par jour.

2. Lipides : privilégier les acides gras essentiels

■ Les lipides contribuent à l'apport énergétique, assurent le transport des vitamines liposolubles et participent à la constitution des membranes nerveuses du fœtus.

■ Compte tenu des faibles réserves en acides gras polyinsaturés en oméga-3 dans l'organisme, on recommande au cours de la grossesse un apport en acide α-linolénique un peu supérieur aux recommandations de l'adulte, soit 1 % à 1,2 % de l'énergie ingérée.

■ De même, l'apport d'acide linoléique sera de 4,5 % de l'apport énergétique total durant ces périodes, contre 3 % en dehors de la grossesse et de la lactation.

■ *En pratique* : préférer l'huile à toute autre matière grasse car elle apporte des acides gras essentiels et des vitamines. Varier la nature des huiles (olive, colza, tournesol, pépins de raisin…).

3. Glucides

■ Les glucides sont la source d'énergie pour les tissus fœtaux.

■ *En pratique* :

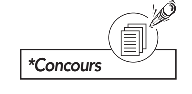
– apports glucidiques supérieurs à 250 g par jour en privilégiant les glucides à faible index glycémique ;

– limiter les « sucreries » : souvent riches en graisses et donc en énergie, elles coupent l'appétit au détriment des aliments plus intéressants du point de vue nutritionnel.

III. BESOINS EN VITAMINES ET MINÉRAUX

1. Fer

- Augmentation des besoins au cours de la grossesse : de 1 à 2,5 mg par jour à 6,5 mg par jour.
- Augmentation des capacités d'absorption intestinale du fer pendant la grossesse.
- Les pertes en fer au cours de la grossesse sont en moyenne de 1 285 mg, réparties en : augmentation de la masse des hématies (500 mg), fer fœtal (290 mg), fer placentaire (25 mg), hémorragie du *post-partum* (250 mg), pertes physiologiques (220 mg).
- Les besoins en fer absorbé sont de :
  - 0,8 mg par jour le premier trimestre ;
  - 4,4 mg par jour le deuxième trimestre ;
  - 6,3 mg par jour le troisième trimestre.
- En cas de réserves insuffisantes en début de grossesse, il y a risque d'anémie ferriprive chez la mère et de prématurité/hypotrophie fœtale et mortalité périnatale ITEM 21.
- *En pratique* :
  - dépistage de l'anémie par carence martiale en début de grossesse par une numération sanguine (facteurs de risque : adolescente, grossesses rapprochées ou multiples, ménorragies, végétarisme, milieux défavorisés) ;



  - supplémentation médicamenteuse précoce et systématique en cas d'anémie et jusqu'à correction de celle-ci (40 à 60 mg de fer élément par jour).



- *Prévention* : encourager la consommation des aliments riches en fer (viandes, poissons, œufs, légumes secs, fruits secs, oléagineux…).



2. Calcium

- Les besoins de la minéralisation du squelette fœtal sont couverts par l'augmentation de l'absorption intestinale du calcium (possible uniquement en cas de réserve suffisante en vitamine D).
- Apport calcique recommandé : 1,2 à 1,5 g par jour chez la femme enceinte.
- *En pratique* : consommer un produit laitier à chaque repas (par exemple, un demi-litre de lait = 30 g de fromage = 1 yaourt) ; chez les adolescentes, recommander la consommation de 4 produits laitiers par jour.

3. Vitamine D

- Rôle majeur dans la minéralisation du squelette fœtal.
- Les réserves du fœtus se constituent aux dépens de celles de la mère, qui est souvent carencée en fin de grossesse.
- Les situations de carence en vitamine D sont particulièrement fréquentes en fin de grossesse et à la fin de l'hiver.
- Dans tous les cas : favoriser la consommation de produits riches en vitamine D (poissons gras, œufs, fromages).
- Supplémentation au 6e mois de grossesse en cas d'absence d'exposition au soleil, en cas de grossesses répétées et rapprochées, si accouchement entre mars et juin.

- *Modalités* : de préférence une prise orale unique de 80 000–100 000 UI de vitamine D2 ou D3 au 6e ou 7e mois de grossesse, ou apport quotidien de 400 à 600 UI pendant toute la grossesse ou 1 000 UI par jour à partir du 6e mois.

4. Folates

- Essentiels au développement embryonnaire et fœtal.
- Apports insuffisants chez les femmes enceintes, dont les besoins sont accrus.
- Risque : prématurité, RCIU, anomalie de fermeture du tube neural.
- *En pratique* : la fermeture du tube neural se fait à la fin de la 4e semaine, donc :
  - supplémentation systématique si désir de conception par Spéciafoldine® 0,4 mg par jour et pendant 8 semaines après le début de la grossesse ;
  - supplémentation thérapeutique en cas d'antécédent d'anomalie du tube neural : Spéciafoldine® 5 mg par jour ;
  - favoriser la consommation d'aliments riches en folates chez toutes les femmes en âge de procréer et surtout au premier trimestre de la grossesse (légumes verts, fruits frais, céréales complètes, fromages fermentés).

5. Iode

- Augmentation des besoins de 50 µg par jour du fait d'une augmentation de la clairance rénale de l'iode chez la mère, du transfert fœto-placentaire de l'iode et d'une stimulation de la thyroïde maternelle.
- Une déficience iodée au cours de la grossesse peut modifier les paramètres fonctionnels thyroïdiens maternels, avec risque de troubles du développement neurocognitif de l'enfant.
- *Recommandation* :
  - encourager la consommation d'aliments naturellement riches en iode (produits laitiers, crustacés, poissons marins, œufs et sel iodé) ;
  - supplémentation en iode :
    - chez les femmes à risque de déficience : tabagisme, grossesses rapprochées, végétarisme, végétalisme, nausées ou vomissements limitant les apports alimentaires, habitat en zone de carence ;
    - avec prescription de 100 µg par jour d'iode pendant toute la durée de la grossesse.

6. Sodium

Pas de régime sans sel.

Tableau 16-II. Quand prescrire un supplément médicamenteux ? (D'après le guide du PNNS.)

Supplémentation	Folates	Fer	Vitamine D	Iode
Projet de grossesse	Oui	Non	Non	Non
1er mois de grossesse	Oui	Selon NFS	Non	Selon facteurs de risque
6e mois de grossesse	Non	Selon NFS	Oui (hiver et printemps)	Selon facteurs de risque
Nourrisson	Non	Non	Oui	Selon facteurs de risque

IV. ALIMENTATION ET RISQUES PENDANT LA GROSSESSE

ITEMS 20, 73

A. Risques infectieux

1. Toxoplasmose

- Véhiculée par *Toxoplasma gondii*, parasite du chat, se trouvant dans la terre, l'eau, les légumes, ingéré par les herbivores.
- Infection de l'homme par crudités mal lavées, viandes mal cuites, contacts avec un chat.
- Risque d'avortement, de mort fœtale *in utero*, d'atteinte neurologique et rétinienne du fœtus.
- *En pratique* : sérologie avant la grossesse puis mensuelle en cas de négativité, avec conseils : O
  – consommer des viandes très cuites ;
  – se laver les mains après manipulation de la viande crue ;
  – bien éplucher et rincer les légumes, herbes et fruits consommés crus ;
  – éviter les contacts avec les chats et ce qui a pu être contaminé par leurs déjections ;
  – jardiner avec des gants et se laver les mains après.

2. Listériose

- Véhiculée par *Listeria monocytogenes*, bactérie ubiquitaire présente dans le sol, l'eau, la végétation.
- Transmission par aliments contaminés.
- Très résistante au froid (capacité de se multiplier à 4 °C), sensible à la chaleur.
- Infection rare mais grave en cas de grossesse (risque de fausse couche, de RCIU).
- *En pratique*, donner les conseils suivants : O
  – éviter de consommer certains aliments crus : poissons fumés, coquillages, surimi, tarama, graines germées, lait cru et fromages au lait cru (préférer le lait pasteurisé, UHT ou stérilisé, les fromages pasteurisés, fondus, à pâte cuite de type gruyère) ;
  – cuire à cœur les aliments d'origine animale (viandes, poissons, lardons…) ;
  – éviter certaines charcuteries (rillettes, pâtés, foie gras, produits en gelée, jambon…) et préférer les produits préemballés ;
  – enlever les croûtes des fromages ;
  – laver soigneusement les légumes crus et les herbes aromatiques ;
  – éviter la contamination d'un aliment à l'autre, d'une part en conservant séparément les aliments crus de ceux qui sont cuits ou prêts à être consommés, et, d'autre part, après manipulation d'aliments crus, en se lavant les mains ainsi que les ustensiles ayant servi ;
  – réchauffer correctement les restes et les plats cuisinés et les consommer immédiatement ;
  – nettoyer son réfrigérateur deux fois par mois et le désinfecter à l'eau de Javel, sans oublier de rincer ;
  – se laver les mains le plus souvent possible.

B. Toxiques à bannir

1. Alcool

- L'alcool passe très bien le placenta.
- Le cerveau fœtal y est sensible tout au long de la vie intra-utérine.
- Le syndrome d'alcoolisation fœtale est constaté à partir d'une consommation de 6 verres d'alcool par jour : RCIU, dysmorphie faciale caractéristique, microcéphalie, retard de croissance, troubles neurocomportementaux variés, malformations cardiaques, fentes faciales, anomalies oculaires, rénales…
- À moins de 2 verres d'alcool par jour, de discrets effets neurocomportementaux ne peuvent être écartés.

O
- *Par prudence* : éviter toute boisson alcoolisée pendant la grossesse.

2. Tabac

- Risque de diminution de la fertilité, de déficience en iode, de grossesse extra-utérine, de prématurité, d'hypotrophie fœtale.
- Arrêt souhaitable avant la grossesse ; substitution nicotinique possible pendant la grossesse.

3. Cannabis

- Risque de prématurité et d'hypotrophie en cas de consommation régulière élevée, et risque de déficits de l'attention, d'hyperactivité, de troubles cognitifs chez les enfants en cas de consommation supérieure à six fois par semaine pendant la grossesse.
- *Par prudence* : consommation à bannir.

V. CONTEXTES PARTICULIERS

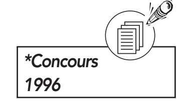
- « Faux végétarisme » (viande remplacée par poisson ou volaille) : sans problème.
- Végétarisme (produits d'origine animale représentés uniquement par les œufs et le laitage) : supplémentation en fer.
- Végétalisme (aucun produit d'origine animale) : déconseillé pendant la grossesse.
- Adolescence :
  - du fait de l'ajout des besoins de la grossesse aux besoins de la croissance, il y a risque accru de déficits, surtout en calcium, fer et folates ;
  - prise de poids optimal : + 15-16 kg.
- Diabète gestationnel ITEM 17 :
  - le fractionnement de l'alimentation est la base du traitement ;
  - il consiste à garder une partie des glucides de chaque repas pour 2 heures après le repas pour limiter les hyperglycémies postprandiales ;
  - en pratique, le fruit du repas ou la moitié du pain est gardé(e) pour 2 heures après le repas.

VI. ALLAITEMENT ITEM 24

0

- Aucun aliment n'est à éviter pendant l'allaitement, sauf l'alcool.
- Recommander l'allaitement maternel pour prévenir l'allergie chez les nourrissons à risque.

1. Besoins énergétiques



- Besoin en énergie supplémentaire plus important que pendant la grossesse* : environ 500 kcal de plus par jour (coût de la production journalière de 800 ml de lait). Mais, du fait du gain pondéral de la mère pendant la grossesse, l'apport énergétique supplémentaire ne doit pas dépasser 500 kcal par jour.
- Besoin énergétique estimatif :
  - besoin d'une femme non enceinte + énergie nécessaire à la production du lait – perte de poids ;
  - soit :
    - 0–6 mois après l'accouchement : besoin de femme non enceinte + 500 kcal – 170 kcal ;
    - 7–12 mois après l'accouchement : besoin de femme non enceinte + 400 kcal – 0 kcal.
- Un apport énergétique insuffisant au cours de la lactation entraîne principalement une réduction du volume de lait produit mais en modifie peu la composition.

2. Besoins en macronutriments

- Protéines :
  - l'allaitement ne s'accompagne pas d'un mécanisme d'épargne analogue à celui de l'anabolisme gravidique ;
  - la production de 850 ml de lait par jour correspond à une exportation protéique d'environ 10 g par jour ;
  - le rendement de synthèse protéique étant estimé à 50 %, un apport supplémentaire de 20 g par jour est recommandé durant la période de lactation.
- Lipides : poursuivre les conseils de la grossesse (varier les huiles et favoriser la consommation de poisson gras).
- Glucides : pas de recommandations particulières.

3. Besoins hydriques

- Eau : au moins 2 litres par jour (eau, lait, jus de fruits…).
- Malgré la croyance, la bière ne favorise pas la production de lait.

4. Besoins en vitamines et minéraux

- Fer :
  - la teneur en fer du lait maternel est indépendante du statut martial maternel ;
  - pas de supplémentation martial de la femme allaitante, sauf en cas d'anémie maternelle.

- Calcium :
  – l'augmentation des besoins liée à la production de lait est compensée par une réduction des pertes urinaires de calcium et par une augmentation transitoire de la résorption osseuse ;
  – bon apport calcique fourni par 3 produits laitiers par jour (sauf pour l'adolescente : 4 produits laitiers par jour).
- Vitamine D : supplémentation systématique des nourrissons au sein.
- Iode :
  – privilégier la consommation d'aliments naturels riches en iode et l'utilisation du sel iodé ;
  – supplémentation ciblée en fonction des facteurs de risque de déficience iodée.

5. Toxiques à bannir

- L'alcool :
  – la concentration d'alcool dans le lait est équivalente à celle du sérum maternel ;
  – des retards psychomoteurs ont été notés chez les enfants allaités par des femmes buvant régulièrement 2 verres par jour ;
  – *par prudence* : éviter toute boisson alcoolisée pendant la durée de l'allaitement.
- Le tabac :
  – la nicotine et ses dérivés et d'autres toxiques inhalés passent dans le lait maternel ;
  – les paramètres de développement de l'enfant allaité ne semblent pas modifiés par le tabagisme maternel mais les pathologies respiratoires de l'enfant sont plus fréquentes à cause de l'inhalation passive de fumée ;
  – éviter que l'enfant soit au contact de la fumée.

Alimentation pendant la grossesse (d'après le PNNS)

Nutriments à surveiller : indispensables au bon déroulement de la grossesse

- Calcium (produits laitiers ou eaux minérales riches en calcium).
- Fer (viande, poisson, boudin noir, à consommer bien cuits, et les légumes secs : lentilles, haricots blancs, pois chiches…).
- Lipides : acides gras n-3 et n-6 (poisson gras au moins 1 fois par semaine).
- Iode (lait et produits laitiers, crustacés, poissons d'origine marine, œufs, sel iodé).
- Eau.

Aliments à limiter ou à proscrire

- Alcool : à bannir.
- Boissons sources de caféine (thé, café, sodas, boisson énergisante) : moins de 3 par jour.
- Aliments à base de soja : moins de 1 par jour (phytoestrogènes).
- Foie et produits à base de foie : teneur élevée en vitamine A, à consommer avec prudence.
- Produits enrichis en phytostérols (margarine, yaourts, boissons lactées) : à éviter durant la grossesse, par principe de précaution.
- Fromages à pâte molle et au lait cru, charcuterie (rillettes, pâtés), viandes, coquillages, poissons crus et fumés : à éviter, car susceptible d'être porteur de *Listeria*.

- Viandes peu cuites et fumées ou marinées, légumes, fruits et herbes ayant été en contact avec la terre consommés cru : proscrits si la sérologie toxoplasmose est négative.

Situations particulières

- Femme défavorisée :
  - risque de surpoids et de déficiences en fer, folates, β-carotène, vitamines C et D ;
  - valoriser les produits peu chers, notamment fruits et légumes en conserve, secs ou lyophilisés, les œufs.
- Adolescentes : très exposées à la carence martiale et calcique.
- Grossesses gémellaires : contrôler les apports lipidiques, surtout en acides gras essentiels.
- Grossesses répétées et rapprochées : risque de carences en fer et folate.
- Alimentation végétalienne (excluant tous les aliments d'origine animale) à abandonner durant la grossesse.
- Femmes végétariennes : risque accru de déficit en iode, vitamine B12 et vitamine D.

Fiche **Dernier tour**

Besoins nutritionnels d'une femme enceinte

Grossesse

■ Dans les pays développés, l'alimentation maternelle couvre très largement les besoins nécessaires à une croissance fœtale harmonieuse.
■ Recommandations concernant l'apport énergétique pendant la grossesse : + 100 à + 300 kcal par jour par rapport aux besoins énergétiques en dehors de la grossesse.
■ La croissance fœtale est peu dépendante des apports énergétiques maternels mais est compromise si l'apport est inférieur à 1 600 kcal par jour : contre-indication à un régime hypocalorique. 0
■ La prise de poids recommandée pendant la grossesse dépend de l'IMC avant grossesse.
■ L'alimentation doit être variée, fractionnée dans la journée (3-5 fois), riche en calcium (fromages, laitages), en fruits et légumes (vitamines et oligoéléments) et en protéines.
■ Limiter au maximum les sucres d'absorption rapide.
■ Fer :
- besoins très augmentés pendant la grossesse ;
- augmentation également de son absorption ;
- anémie ferriprive fréquente, corrélée à des taux plus élevés de prématurité, de faible poids à la naissance et de mortalité périnatale ;
- encourager la consommation de produits riches en fer ;
- supplémentation des patientes présentant une anémie prouvée à la NFS (fer : 40 à 60 mg par jour). 0

■ Vitamine D : prise de vitamine D recommandée au 6e mois sous forme d'une ampoule d'Uvedose® en cas d'absence d'exposition au soleil, en cas de grossesses répétées et rapprochées, si accouchement entre mars et juin.
■ Acide folique : prise d'acide folique recommandée avant la conception et pendant tout le 1er trimestre, afin de prévenir le risque de malformation du tube neural (0,4 mg par jour en l'absence d'antécédent et 5 mg par jour en cas d'antécédent d'enfant porteur de malformation du tube neural).
■ Iode :
- encourager la consommation d'aliments naturellement riches en iode (produits laitiers, crustacés, poissons marins, œufs et sel iodé) ;
- supplémentation en iode si tabagisme, grossesses rapprochées, végétarisme, végétalisme, nausées ou vomissements limitant les apports alimentaires, habitat en zone de carence, par prescription de 100 μg par jour d'iode pendant toute la durée de la grossesse.

■ Tabac et alcool proscrits. 0
■ Pour prévenir la listériose, éviter : fromages non pasteurisés, charcuterie artisanale, viande et poissons crus. 0
■ Pour prévenir la toxoplasmose, lorsque la femme est séronégative : consommer la viande bien cuite, laver soigneusement les fruits et légumes et éviter les contacts avec les chats (excréments, litières notamment).
■ En cas de grossesse avant 18 ans, risques importants de carence en calcium, fer, folates (les besoins propres de la grossesse s'ajoutent à ceux de la croissance). 0

Allaitement

■ Besoins énergétiques plus élevés pendant l'allaitement : + 400-500 kcal par jour.
■ Augmentation des besoins protéiques, des besoins calciques et des besoins en fer.
■ Assurer un apport hydrique suffisant : au moins 2 litres par jour.
■ Pas d'aliments contre-indiqués, hormis l'alcool.

ITEM 110

Besoins nutritionnels et apports alimentaires de l'adulte – Évaluation de l'état nutritionnel – Dénutrition

	Tour 1	Tour 2	Tour 3	Dernier tour
Date				

OBJECTIFS

- Exposer les besoins nutritionnels de l'adulte, de la personne âgée, de la femme enceinte.
- Évaluer l'état nutritionnel d'un adulte sain et d'un adulte malade.
- Mener une enquête alimentaire et prescrire un régime diététique.
- Argumenter la prise en charge d'une dénutrition.

LIENS TRANSVERSAUX

Orientation diagnostique et clinique

- ITEM 16 Grossesse normale. Besoins nutritionnels d'une femme enceinte.
- ITEM 34 Alimentation et besoins nutritionnels du nourrisson et de l'enfant.
- ITEM 42 Troubles du comportement alimentaire de l'enfant et de l'adulte.
- ITEM 54 Vieillissement normal : aspects biologiques, fonctionnels et relationnels. Données épidémiologiques et sociologiques. Prévention du vieillissement pathologique.
- ITEM 61 Troubles nutritionnels chez le sujet âgé.
- ITEM 64 Autonomie et dépendance chez le sujet âgé.
- ITEM 111 Sport et santé. Aptitude aux sports chez l'enfant et chez l'adulte. Besoins nutritionnels chez le sportif.
- ITEM 142 Prise en charge et accompagnement d'un malade cancéreux à tous les stades de la maladie. Traitements symptomatiques. Modalités de surveillance. Problèmes psychologiques, éthiques et sociaux.
- ITEM 328 Protéinurie et syndrome néphrotique chez l'enfant et chez l'adulte.

Complications

ITEM 56 Ostéoporose.

ITEM 186 Asthénie et fatigabilité.

ITEM 267 Obésité de l'enfant et de l'adulte.

ITEM 295 Amaigrissement.

ITEM 296 Aménorrhée.

ITEM 297 Anémie.

Traitement

ITEM 179 Prescription d'un régime diététique.



Sujets tombés au concours de l'Internat et aux ECN : 1996, 2008

- 1996 :

Madame V. consulte pour une polyarthrite distale. Elle a 33 ans et a accouché trois mois plus tôt à terme d'un garçon de 3,750 kg qu'elle continue d'allaiter. Dans ses antécédents, on note :
– deux grossesses normales. Les enfants ont respectivement 4 et 3 ans. La contraception après la deuxième grossesse était assurée par un stérilet. La dernière grossesse est survenue sous stérilet ;
– deux phlébites, l'une au décours d'un accouchement, l'autre sans facteur favorisant ;
– l'apparition depuis 3 ans d'une photosensibilité.

La TA est à 100/70 mmHg. Elle est apyrétique et présente une polyarthrite distale symétrique, prédominant sur les poignets, les métacarpophalangiennes et les interphalangiennes proximales. Le reste de l'examen clinique est normal en dehors d'une pâleur conjonctivale. Le bilan biologique indique : VS : 68 mm à la première heure ; glycémie : 5,2 mmol/l ; créatininémie : 88 μmol/l ; hypergammaglobulinémie à 28 g/l ; ferritine : 15 ng/ml (normale : 20 à 300) ; hémoglobine : 9 g/dl ; VGM : 70 fl (normale : 81–98) ; formule blanche : 3 500 leucocytes dont 70 % de neutrophiles et 30 % de lymphocytes.

La malade souhaite continuer d'allaiter. Son poids avant la grossesse était de 51 kg pour 1,60 m. Après l'accouchement, elle pesait 54 kg. Elle a perdu 2 kg dans le mois qui suivait l'accouchement. Depuis 2 mois, son poids est stable. Une enquête alimentaire est réalisée. Elle montre que son apport énergétique se situe entre 1800 et 2000 kcal ; l'apport de fer est estimé à 18 mg par jour et l'apport de calcium à 600 mg par jour.

1) Commentez cette enquête en vous référant aux apports conseillés.
2) Dans cette situation, quels conseils nutritionnels donnez-vous à cette patiente ?

- 2008 :

Une patiente âgée de 82 ans est hospitalisée pour une fracture du col fémoral droit, survenue à l'occasion d'une chute de sa hauteur en se prenant les pieds dans son tapis. Elle a pu se relever et faire quelques pas. Elle a été ménopausée à 46 ans et n'a jamais eu de traitement hormonal substitutif. Elle a eu une fracture du poignet après une chute de sa hauteur en glissant sur son parquet ciré à l'âge de 65 ans. Elle a par ailleurs des antécédents d'hypercholestérolémie traitée par une statine et des antécédents de dépression ; elle prend un traitement par Temesta® 2,5 mg, lorazépam (½ cp. matin et midi et 1 cp. le soir), 1 gélule de Prozac® (fluoxétine) 20 mg par jour et ½ cp. de Stilnox® (zolpidem) au coucher. Elle a également un traitement antihypertenseur et un traitement par Modopar® 62,5 mg (1 cp. matin midi et soir) pour une maladie de Parkinson diagnostiquée il y a deux ans. Elle a une cataracte non traitée. Son poids habituel est 44 kg et sa taille était récemment mesurée à 1,60 m. À son arrivée aux urgences, il n'y a pas de déformation du membre inférieur. La mobilisation passive douce de la hanche est possible mais douloureuse

La malade n'aime pas le lait et l'enquête alimentaire vous apprend que les seuls produits laitiers qu'elle consomme de façon journalière sont : à midi un yaourt et le soir deux petits suisses ; elle boit par ailleurs un demi-litre de Volvic.

1) Ses apports alimentaires calciques vous semblent-ils suffisants ? Justifiez votre réponse.

Cette patiente ne quitte pratiquement plus son domicile, car la marche devient difficile depuis qu'elle a une maladie de Parkinson. Les résultats des explorations biologiques sont les suivants : protides à 55 g/l avec une albuminémie à 30 g/l ; électrophorèse des protides normale et protéinurie nulle ; créatininémie et phosphorémie normales ; calcémie à 2,10 mmol/l et calciurie basse ; 25,OH-vitamine D3 à 5 μg/l (normale : 10–30 μg/l) ; parathormonémie à 70 pg/ml (normale : 15-60 pg/ml).

2) Quel diagnostic portez-vous ? Quel traitement préconisez-vous pour corriger ces anomalies ?



CONSENSUS

- Dénutrition des personnes âgées 2007, recommandations de l'HAS. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/synthese_denutrition_personnes_agees.pdf

- Guide nutrition à partir de 55 ans – Guide nutrition pour les aidants des personnes âgées – Guide alimentaire du PNNS : livrets d'accompagnement destinés aux professionnels de santé. INPES, octobre 2006. http://www.inpes.sante.fr/CFESBases/catalogue/pdf/959.pdf http://www.inpes.sante.fr/CFESBases/catalogue/pdf/567.pdf
- Apports nutritionnels conseillés (Afssa). http://www.afssa.fr/index.htm
- Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'actualisation des apports nutritionnels conseillés pour les acides gras (saisine n° 2006-SA-0359). http://nova100.typepad.com/files/nut2006sa0359-2.pdf

POUR COMPRENDRE...

Besoins nutritionnels

- Le besoin nutritionnel en un nutriment est la quantité minimale du nutriment qui doit être régulièrement consommée pour assurer l'entretien, le fonctionnement métabolique et physiologique et, éventuellement, la croissance, et, de façon générale, pour garantir la santé d'un individu bien portant.
- Il s'agit d'une définition individuelle.
- Les besoins nutritionnels comprennent :
  - un aspect quantitatif, ou énergétique (besoins nutritionnels moyens de 1800 à 2600 kcal par jour pour les femmes et 2250 à 3400 kcal pour les hommes);
  - un aspect qualitatif :
    - nutriments indispensables (non synthétisables);
    - nutriments essentiels (synthétisables en quantité insuffisante par rapport aux besoins).

Apports nutritionnels conseillés

- Les ANC sont des valeurs de référence.
- Ils représentent les apports qui permettent de couvrir les besoins de la quasi-totalité de la population.
- Cette valeur est proche du besoin nutritionnel moyen, auquel on ajoute deux écarts types de 15 % chacun.

État nutritionnel

- L'état nutritionnel doit être évalué lors de tout examen clinique de routine car son altération favorise la survenue de complications, augmente la mortalité et les coûts des affections médico-chirurgicales.
- Il n'y a pas de méthode universelle de l'étude de l'état nutritionnel.

États nutritionnels pathologiques

- *Malnutrition* :
  - état pathologique par déficience ou excès d'un ou plusieurs nutriments;
  - la malnutrition implique un déséquilibre des apports alimentaires;
  - il n'existe pas de signe spécifique de malnutrition;
  - présentent une malnutrition protéinoénergétique :
    - 2 % à 4 % de la population des 60–80 ans;
    - plus de 10 % des plus de 85 ans à domicile;
    - 30 % des plus de 85 ans en établissement.

- *Dénutrition* :
  - état pathologique secondaire à un processus de catabolisme d'intensité supérieure à celle du processus d'assimilation (avec stocks énergétiques insuffisants pour répondre aux besoins métaboliques de l'organisme) ;
  - la dénutrition est une complication fréquente de nombreuses pathologies médico-chirurgicales du fait de la conjonction d'une réduction des apports nutritionnels (anorexie, troubles digestifs) et d'une augmentation des besoins (hypermétabolisme et hypercatabolisme, syndrome inflammatoire) : 40 % à 50 % des patients hospitalisés sont dénutris ;
  - elle expose à de nombreuses complications, en particulier infectieuses ;
  - elle s'évalue cliniquement et par quelques marqueurs biologiques simples (par exemple, albuminémie < 30 g/l → dénutrition protéique sévère) ;
  - les mesures d'intervention sont d'autant plus efficaces qu'elles sont entreprises précocement.
- *Maigreur* : état clinique caractérisé par un poids inférieur à une valeur moyenne habituelle (elle peut être constitutionnelle).
- *Cachexie* : forme ultime, *pre-mortem* de la dénutrition.
- *Obésité* : excès de masse grasse entraînant des inconvénients pour la santé ITEM 276.

Conseil nutritionnel

- Il est fondé sur la notion d'équilibre alimentaire.

I. BESOINS NUTRITIONNELS DE L'ADULTE

A. Besoins énergétiques

- Les besoins énergétiques d'un individu sont définis comme étant « *la quantité d'énergie nécessaire pour compenser les dépenses et assurer une taille et une composition corporelle compatibles avec le maintien à long terme d'une bonne santé et d'une activité physique adaptée au contexte économique et social* » (OMS, 1996).
- Ils sont variables selon les individus, même au repos, du fait des différences de composition corporelle.
- Il existe différentes composantes du besoin énergétique :
  - le métabolisme de base (énergie utilisée au repos pour le fonctionnement des organes comme le tube digestif, le rein, le cerveau, le cœur) ; c'est la composante principale (60 % à 70 %) de la dépense énergétique ;
  - la thermogenèse alimentaire (énergie utilisée pour assurer la digestion, l'absorption intestinale, le stockage des aliments), qui ne représente que 10 % de la dépense énergétique totale ;
  - l'activité physique (énergie utilisée au cours des déplacements, activités ménagères, professionnelles, sportives) ; c'est le second poste de dépenses énergétiques ; elle est variable selon les individus ITEM 111.
- Le métabolisme de repos peut être mesuré par calorimétrie indirecte ou estimé par des formules tenant compte de l'âge, la taille, le poids et le sexe.
- La dépense énergétique totale varie en fonction de l'âge, du sexe et de l'activité.

- L'équilibre entre les dépenses et les apports énergétiques permet d'assurer une stabilité du poids corporel, indispensable pour le maintien d'un bon état de santé.
- Lorsque l'apport énergétique est inférieur à la dépense énergétique, il y a perte de poids (réduction des masses grasse et musculaire). À l'inverse, lorsque l'apport énergétique est supérieur à la dépense énergétique, le surplus est mis en réserve sous forme de graisses et il y a alors prise de poids.

Les apports en énergie proviennent des nutriments :
- 1 g de glucides fournit 4 kcal ;
- 1 g de protides fournit 4 kcal ;
- 1 g de lipides fournit 9 kcal ;
- 1 g d'alcool fournit 7 kcal.

- Apports énergétiques conseillés :
  – ils sont des valeurs repères pour des groupes de sujets ;
  – ils sont calculés à partir des dépenses énergétiques de base, auxquelles s'ajoutent les dépenses énergétiques liées à des situations physiologiques particulières : stockage de protéines et de lipides au cours de la période de croissance, développement du fœtus et du placenta au cours de la grossesse, production de lait au cours de l'allaitement ;
  – ils peuvent être calculés à partir de tables de calcul tenant compte de la taille, du poids, de l'âge, du sexe et du niveau d'activité physique ;
  – chez l'adulte âgé de 20 à 40 ans et dans le cadre des activités habituelles pour la majorité de la population, les apports journaliers conseillés en énergie sont de 2 200 kcal pour les femmes et de 2 700 kcal pour les hommes (*tableau 110-I*).
- Au delà de l'aspect énergétique, la qualité nutritionnelle des nutriments permet de les classer en macronutriments, minéraux et vitamines pour lesquels sont définis les apports nutritionnels conseillés (*tableau 110-IV*)

B. Macronutriments

Un régime est dit équilibré lorsqu'il a la répartition suivante : 0

- protéines 11 % à 15 % du total calorique ;
- lipides 35 % à 40 % du total calorique ;
- glucides 50 % à 55 % du total calorique.

1. Protéines

- Constitution :
  – macromolécule biologique composée par une ou plusieurs chaînes d'acides aminés liés entre eux par des liaisons peptidiques ;

Tableau 110-I. Apports énergétiques conseillés pour la population française

Âge	Filles	Garçons
2 ans	1 000 kcal	1 100 kcal
5 ans	1 200 kcal	1 400 kcal
10–18 ans	2 100 kcal	2 220 kcal
20–40 ans	2 200 kcal	2 700 kcal
41–60 ans	2 000 kcal	2 500 kcal
61–75 ans	36 kcal/kg de poids	36 kcal/kg de poids

– 8 acides aminés sont essentiels (ne pouvant être synthétisés *de novo* par l'organisme) : la leucine, l'isoleucine, la lysine, la méthionine, la phénylalanine, la thréonine, le tryptophane, la valine ;

– 2 acides aminés sont semi-essentiels (seuls les nourrissons ont besoin d'un apport exogène) : l'histidine et l'arginine.

■ Les protéines remplissent des fonctions très diverses : protéines de structure, de transport, régulatrices, de signalisation, motrices.

■ Sources alimentaires :

– sources essentielles : viandes, poissons et œufs ;

– proportions intéressantes dans les légumes secs et les produits laitiers (yaourts, fromages…) ;

– les légumes et fruits en contiennent peu.

■ Aspect qualitatif :

– la qualité des protéines est variable d'un aliment à l'autre : les protéines animales sont mieux utilisées par l'organisme que les protéines végétales. car elles sont plus riches en acides aminés essentiels ; mais les protéines animales sont généralement associées aux lipides ;

– les céréales sont déficitaires en lysine et les légumineuses en acides aminés soufrés, d'où l'intérêt d'associer les deux chez les végétariens ;

– il est ainsi recommandé de consommer davantage de protéines d'origine animale que de protéines d'origine végétale.

■ Apports nutritionnels conseillés 2001 :

O – besoins en protéines : 0,8 g/kg par jour pour des protéines de bonne qualité (œuf, lait, viande, poisson) ;

O – soit 11 % à 15 % des apports énergétiques totaux pour des protéines de qualité moyenne.

■ Consommation de la population française : consommation habituellement supérieure à celle recommandée (14 % à 18 % des apports énergétiques totaux ou 1,3 à 1,6 g/kg par jour).

■ En pratique, on est amené, en général, à diminuer la part animale de l'apport protéique au profit des protéines végétales (légumineuses et céréales).

2. Lipides

■ Constitution :

– environ 98 % des lipides comestibles sont des triglycérides, produits de l'estérification du glycérol par les acides gras ;

– le glycérol contient 3 fonctions alcool. L'estérification peut porter sur une, deux ou trois fonctions alcool ; on obtient respectivement un monoglycéride, un diglycéride ou un triglycéride ;

– les acides gras sont classés en fonction de la longueur de leur chaîne, de la présence et du nombre de doubles liaisons (les acides gras saturés ne possèdent pas

de double liaison, les mono- ou poly-insaturés possèdent une ou plusieurs doubles liaisons) et de la configuration spatiale de leur chaîne (formes *cis* et *trans*);

– les acides gras essentiels (AGE) : deux acides gras ne sont pas synthétisés par l'organisme, ils doivent être apportés par l'alimentation et sont essentiels; ce sont l'acide linoléique (C18:2 ω6) et l'acide α-linolénique (C18:3 ω3).

■ Rôle : rôle énergétique (nutriments les plus riches en énergie), rôle de constitution (constituants essentiels des membranes cellulaires), rôle de précurseurs métaboliques (prostaglandines, hormones).

■ Sources alimentaires :

– lipides « visibles » : graisses animales (saindoux, graisse d'oie, beurre…) et végétales (huiles végétales, margarine, autres graisses végétales telles que le beurre d'arachide);

– lipides « cachés », se trouvant dans de nombreux aliments : viande, charcuterie, poisson, fromage, lait, fritures, plats cuisinés.

■ Aspects qualitatifs :

– les acides gras saturés sont associés à un risque accru d'obésité, de maladies cardiovasculaires et de certains cancers. On les trouve dans les produits d'origine animale : viande, charcuterie et produits laitiers;

– les acides gras mono-insaturés ne sont pas athérogènes (huile d'olive);

– les 2 familles d'acides gras poly-insaturés (n-6 et n-3) ont un intérêt nutritionnel spécifique;

– les acides gras poly-insaturés à 18 carbones sont des acides gras essentiels : l'acide linoléique (C18:2 ω6) est abondant dans les huiles de tournesol et de maïs; l'acide α-linolénique (C18:3 ω3) est apporté par les huiles de soja, de colza ou de noix;

– les acides gras poly-insaturés à longue chaîne sont indispensables dans certaines situations physiologiques ou pathologiques (nouveau-nés prématurés, femmes enceintes ou allaitantes, personnes âgées, patients souffrant de malabsorption intestinale). Ils sont apportés par la consommation de poisson, d'animaux marins, le lait maternel, les viandes et les œufs.

■ Apports nutritionnels conseillés 2010 : les lipides totaux doivent représenter 35 % à 40 % des apports énergétiques totaux répartis en :

– acide linoléique (précurseur d'oméga-6) : 4 % des apports énergétiques totaux (10 g par jour chez l'homme et 8 g par jour chez la femme);

– acide α-linolénique (précurseur d'oméga-3) : 1 % des apports énergétiques totaux;

– rapport linoléique ω6/α-linolénique ω3 : inférieur à 5;

– acide docosahexaénoïque : 250 mg par jour;

– acide éicosapentaénoïque : 250 mg par jour;

– acides gras saturés totaux : ≤ 12 % des apports énergétiques totaux;

– acides gras saturés laurique + myristique + palmitique : ≤ 8 % des apports énergétiques totaux;

– acide oléique : 15 % à 20 % des apports énergétiques totaux.

- Consommation de la population française :
  - 38 % –40 % des apports énergétiques totaux ;
  - excès d'acides gras saturés ;
  - apports parfois insuffisants en acides gras poly- et mono-insaturés.
- Conseils de consommation :
  - limiter l'apport en acides gras saturés : limiter la consommation de viande, charcuterie et produits laitiers ;
  - limiter la consommation d'huile de tournesol et de maïs, riche en oméga-6, au profit d'huile de colza, de noix, de soja riche en oméga-3 ;
  - limiter la consommation des acides gras *trans* issus de graisses végétales partiellement hydrogénées (pâtisseries industrielles).

3. Glucides

- Constitution : molécules organiques contenant un groupement carbonyle et plusieurs groupements hydroxyle ; les glucides étaient anciennement dénommés « hydrates de carbone » du fait de leur formule brute $C_n(H_2O)_p$.
- Rôle : le glucose (produit final de la dégradation de l'amidon et des sucres simples) est le premier pourvoyeur d'énergie à notre organisme.
- Sources alimentaires :
  - glucides complexes : pain, pâtes, riz, céréales en général, pomme de terre, légumes secs ;
  - sucres simples : fruits, produits laitiers, produits à goût sucré.
- Aspects qualitatifs : deux catégories de glucides se distinguent par leur composition biochimique, leur devenir au cours de la digestion et leur niveau d'assimilation par l'organisme :
  - les glucides simples (saccharose, glucose, fructose) ;
  - les glucides complexes (amidon et fibres, part non digérée).

- Apports nutritionnels conseillés 2001 :
  - les glucides totaux doivent représenter 50 % à 60 % des apports énergétiques totaux, soit 200 g à 250 g par jour ;
  - les réserves glucidiques corporelles (sous forme de glycogène) étant faibles, un apport glucidique régulier, à chaque repas, est nécessaire ;
  - l'apport de « sucre » (saccharose) par l'alimentation n'est pas indispensable pour l'organisme et doit être limité à 10 % des apports énergétiques totaux (équivalent de 8 à 10 morceaux) ;
  - apport de fibres alimentaires : 25–30 g par jour.

- Consommation de la population française :
  - apports spontanés souvent insuffisants : 39 % à 41 % des apports énergétiques totaux ;
  - mauvaise répartition entre les glucides simples (en excès) et les glucides complexes.

■ Les régimes hyperglucidiques (> 55 % des glucides) peuvent avoir des effets métaboliques indésirables dans des contextes sensibles (obésité androïde) en augmentant la concentration de triglycérides et en abaissant le HDL-cholestérol.

C. Eau et boissons

■ L'eau est la seule boisson indispensable.

■ Les besoins, estimés à 2,6 litres par jour, sont couverts par les apports exogènes (1,3 litre sous formes de boissons et 1 litre apporté par les aliments) et par 300 ml provenant de l'oxydation des macronutriments.

D. Minéraux

■ En plus de l'eau et des macronutriments, les aliments contiennent des matières minérales.

■ Une vingtaine de minéraux présentent un caractère essentiel chez l'homme.

■ Ils sont classés en deux catégories :

- les macroéléments (calcium, chlore, magnésium, phosphore, potassium et sodium) ;
- les oligoéléments (arsenic, bore, chrome, cobalt, cuivre, fer, fluor, iode, manganèse, molybdène, nickel, sélénium, silicium, vanadium et zinc).

■ Une alimentation équilibrée diversifiée apporte suffisamment de micronutriments lorsque les apports énergétiques sont supérieurs à 1 500 kcal par jour.

1. Calcium ITEM 56

■ Constituant essentiel des os et des dents, il en assure la croissance et la solidité ; il participe à la contraction musculaire et à la coagulation sanguine. Son action est intimement liée à celle de la vitamine D et du phosphore.

■ Sources alimentaires :

- les produits laitiers sont la première source de calcium et présentent l'avantage de l'associer au phosphore, favorisant son absorption
- les fruits secs et oléagineux, les fruits et légumes frais et certaines eaux minérales sont des sources secondaires de calcium.

■ Besoins en calcium plus élevés (ANC : 1 200 mg par jour) chez l'adolescent (de 10 à 18 ans) et dans la deuxième partie de la vie (femmes de plus de 55 ans et homme de plus de 65 ans) que chez l'adulte jeune (ANC : 900 mg par jour ; *tableau 110-II*).





Tableau 110-II. Apports nutritionnels conseillés en calcium pour la population française

Population	Ca : apports conseillés
Enfant 1–3 ans	500 mg/jour
Enfant 4–9 ans	800 mg/jour
Adolescent 10–18 ans	1 200 mg/jour
Adulte au-delà de 18 ans	900 mg/jour
Femme au-delà de 55 ans	1 200 mg/jour
Homme au-delà de 65 ans	1 200 mg/jour
Femme enceinte (3e trimestre) **ou allaitante ou après allaitement**	1 000 mg/jour

Tableau 110-III. Apports nutritionnels conseillés en fer pour la population française

Population	Fe : apports conseillés
Nourrissons	7 mg/jour
Enfants 1–9 ans	7 mg/jour
Enfants 10–12 ans	8 mg/jour
Adolescents 13–19 ans	12 mg/jour
Adolescentes 13–19 ans	14 mg/jour
Hommes adultes	9 mg/jour
Femmes réglées	16 mg/jour
Femmes ménopausées	9 mg/jour
Femmes enceintes (dès le 1er trimestre)	25-35 mg/jour
Femmes allaitantes	10 mg/jour



2. Fer ITEM 297

- Le fer entre dans la composition de l'hémoglobine des globules rouges.
- Sources alimentaires :
  - essentiellement dans les abats, le boudin noir, la viande rouge, les autres viandes et les œufs ;
  - aussi, mais en quantité moindre, dans les légumes secs, les fruits secs et oléagineux (mais le fer d'origine végétale est moins bien assimilé par l'organisme que le fer d'origine animale).

O
- Apports recommandés en fer (*tableau 110-III*) : 9 mg chez l'homme et 16 mg chez la femme en période d'activité génitale.

3. Phosphore

- Le phosphore intervient en synergie avec le calcium dans la formation des os et de dents et dans de nombreuses réactions vitales.
- Sources alimentaires : produits laitiers mais aussi viandes, poissons et abats, légumes secs, céréales complètes et fruits oléagineux.

4. Magnésium

- Le magnésium assure l'équilibre et le bon fonctionnement du système nerveux et de la réponse musculaire, intervient dans les mécanismes de défense immunitaire et agit sur la croissance en aidant à la fixation du calcium.
- Sources alimentaires : fruits secs et oléagineux, céréales entières, légumes secs, chocolat, certaines eaux minérales.

5. Potassium

- Le potassium intervient dans la régularisation des mouvements d'eau et participe à la contraction des muscles du cœur.
- Sources alimentaires : tous les fruits et légumes.

6. Sodium

- Le sodium régularise tous les mouvements d'eau dans l'organisme.

■ Sources alimentaires : certains aliments en sont riches (gâteaux apéritifs, pain, fromages, charcuteries, condiments). Les conserves et plats préparés industriels en contiennent en quantité relativement importante (« sel caché »).

■ Dans l'alimentation, le sodium est sous la forme de chlorure de sodium (« sel »).

■ Les apports en sodium dépassent largement les besoins physiologiques (< 4 g par jour de chlorure de sodium), les Français en consommant en moyenne 7,9 g par jour de NaCl.

E. Vitamines

■ Les vitamines sont des substances sans valeur énergétique mais vitales car impliquées dans de nombreuses fonctions biologiques.

■ À l'exception des vitamines K et D, nous ne sommes pas capables de les fabriquer.

■ Elles exercent leurs actions à très faibles doses.

■ Chaque vitamine a un rôle spécifique.

■ On distingue deux groupes de vitamines :

– les vitamines liposolubles (A, D, E, K), solubles dans les graisses donc stockables : elles sont essentiellement apportées par les aliments d'origine animale et les huiles végétales ;

– les vitamines hydrosolubles (A, C, groupes B), solubles dans l'eau donc non stockables, sauf la vitamine B12 : leurs apports doivent être assurés quotidiennement par notre alimentation. Ces vitamines sont apportées par la quasi-totalité des groupes d'aliments (viande, poisson, œufs, produits laitiers, céréales, fruits et légumes).

■ Outre leur caractère essentiel dans le fonctionnement quotidien de l'organisme, certaines jouent un rôle dans la prévention de pathologies (maladies liées au vieillissement, maladies cardiovasculaires, cancers).

■ Quels que soient les modes de stockage, de conservation et de préparation des aliments, les pertes en vitamines (essentiellement celles hydrosolubles) sont inévitables car elles sont très sensibles à l'oxygène, à la lumière, à l'eau et à la chaleur.

1. Vitamine A

■ La vitamine A intervient dans la synthèse de l'hormone de croissance, dans la vision et l'entretien de la peau. Elle a des propriétés antioxydantes.

■ Elle a deux origines :

– la vitamine A, retrouvée dans les produits animaux comme les abats (foie), le beurre, le fromage, le jaune d'œuf, le lait et les produits laitiers ;

– la provitamine A (ou bêtacarotène, précurseur de la vitamine A), retrouvée dans les végétaux colorés en jaune, vert, rouge ou orange (carottes, épinards, cresson, mangue, melon et abricot).

2. Vitamine B1 (thiamine)

■ Vitamine du système nerveux, elle intervient aussi dans le métabolisme glucidique et favorise la croissance.

■ Sources alimentaires : levure de bière, germes de blé, viande de porc (jambon), légumes secs, abats, noix, noisettes, amandes, céréales complètes, pommes de terre, maïs, fenouil, petits pois, ananas, orange, œufs, lait et produits laitiers.

3. Vitamine B6

- Vitamine de la régulation de la construction de tissus, elle favorise la fabrication des globules rouges et intervient dans de nombreux mécanismes vitaux.
- Sources alimentaires : abats, viandes, poissons, légumes secs et céréales complètes; également dans les noix, les légumes et fruits frais, le lait et les produits laitiers.

4. Vitamine B9 (acide folique)

- Vitamine anti-anémique, elle participe avec la vitamine B12 à la formation des globules rouges.
- Sources alimentaires : les légumes frais à feuilles vert foncé et certains légumes frais comme le fenouil, les légumineuses, le foie. Les céréales pour petit déjeuner sont généralement enrichies en folates.

- Apports nutritionnels conseillés : 330 µg par jour chez les hommes, 300 µg par jour chez les femmes et 400 µg par jour chez les femmes enceintes et allaitantes.
- Il existe un risque de non-fermeture du tube neural chez les fœtus de mère carencée ITEM 16.

5. Vitamine B12

- Vitamine qui favorise la formation des globules rouges, elle intervient dans la qualité de la peau, des cheveux et le fonctionnement du système nerveux.
- Sources alimentaires : foie, huîtres et viande.

6. Vitamine C

- Vitamine antifatigue et anti-infectieuse, la vitamine C potentialise l'absorption du fer végétal, intervient dans la régénération cellulaire et a une activité antioxydante.
- Sources alimentaires : fruits frais et légumes frais. La cuisson (quel que soit son mode) occasionne une perte de 50 % de la vitamine C.
- Apports recommandés : 110 mg par jour chez l'adulte de 20 à 60 ans, 120 mg par jour chez les femmes enceintes et les plus de 60 ans, et 130 mg par jour chez les femmes allaitantes.

7. Vitamine D

- La vitamine D permet l'absorption et la fixation du calcium.
- Elle est en partie synthétisée sous l'action du soleil dans la peau et en partie apportée par l'alimentation (poissons gras et produits laitiers non allégés en matière grasse, car elle est liposoluble).
- Les besoins de l'organisme sont particulièrement accrus pendant la période de croissance et chez la personne âgée.

O
- Apports conseillés de vitamine D : 10 µg par jour chez les enfants de moins de 3 ans, les personnes âgées, les femmes enceintes et allaitantes et 5 µg par jour chez les enfants de plus de 3 ans et les adultes.

8. Vitamine E

- Vitamine antioxydante qui prévient le vieillissement cellulaire prématuré, elle est également protectrice des maladies cardiovasculaires et interviendrait pour améliorer la fertilité.
- Sources alimentaires : huiles, margarines et fruits secs oléagineux.

9. Vitamine K

- Elle intervient dans la coagulation sanguine.
- Sources alimentaires : légumes frais, abats et viandes.



Tableau 110-IV. Apports nutritionnels conseillés pour les adultes de 20 à 40 ans (*Les nouveaux apports nutritionnels conseillés pour la population française*, Afssa 2001)

		Garçons	Filles
Énergie		2700 kcal	2200 kcal
Macronutriments	Protéines	81 g	66 g
	Glucides	352 g	281 g
	Lipides	99 g	79 g
	Fibres	30 g	30 g
Minéraux	Calcium	900 mg	900 mg
	Fer	9 mg	16 mg
	Magnésium	420 mg	360 mg
	Phosphore	750 mg	750 mg
Vitamines	Vitamine A	800 µg	600 µg
	Vitamine B1	1,3 mg	1,1 mg
	Vitamine B2	1,6 mg	1,5 mg
	Vitamine B3	14 mg	11 mg
	Vitamine B5	5 mg	5 mg
	Vitamine B6	1,8 mg	1,5 mg
	Vitamine B9	330 µg	300 µg
	Vitamine B12	2,4 µg	2,4 µg
	Vitamine C	110 mg	110 mg
	Vitamine D	5 µg	5 µg
	Vitamine E	12 mg	12 mg

II. BESOINS NUTRITIONNELS : CAS PARTICULIERS

A. Femme enceinte

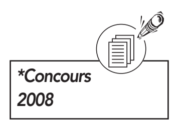
Voir ITEM 16.

B. Enfant

Voir ITEM 34.

C. Personnes âgées ITEMS 54, 61

- Leurs besoins nutritionnels sont relativement augmentés en eau (défaut d'adaptation de la sensation de soif aux pertes), en calcium*, vitamine D et en folates.



■ Leur besoin énergétique est évalué à 36 kcal/kg par jour (inférieur à celui de l'adulte jeune, en raison de la moindre activité physique et de la diminution de la masse protéique, surtout musculaire).

■ Des recommandations spécifiques à cette classe de la population ont été établies pour couvrir leurs besoins nutritionnels (*tableau 110-V*)

Tableau 110-V. ANC chez les personnes âgées et repères de consommations permettant de couvrir les besoins

ANC pour les personnes âgées	
Énergie	36 kcal/kg/jour
Protéines	1 g à 1,2 g/kg/jour
Calcium	1 200 mg/jour
Magnésium	400 mg/jour
Fer	10 mg/jour
Vitamine C	120 mg/jour
Vitamine A	2 300 UI/jour
Vitamine D	600 UI/jour
Vitamine B6	2,2 mg/jour
Vitamine B9	400 µg/jour
Eau	~ 2 litres/jour*

Comment assurer les ANC	
Chaque groupe d'aliment doit être présent dans l'alimentation	
Produits laitiers	Source de protéines animales, de calcium et de vitamines A et D → À consommer 3 à 4 fois par jour
Viandes, poissons et œufs	Source de protéines animales, de fer et de vitamines A et du groupe B → À consommer 1 à 2 fois par jour
Légumes verts et fruits	Source de glucides, vitamines, minéraux et fibres → À consommer 5 fois par jour, dont 2 crudités
Céréales et féculents	Source de glucides, protéines végétales, vitamines B… → À consommer à chaque repas, en adaptant les quantités à l'appétit et aux besoins énergétiques
Matières grasses	Source de lipides, de vitamines et d'acides gras essentiels → Du beurre ou de la margarine sur les tartines, de l'huile dans les salades, avec modération…
Produits sucrés	Source de glucides pour l'énergie… et le plaisir !
Boissons	Eau, infusions, thé, café, jus de fruits, bouillon… → Au moins 1,2 litre par jour de boisson ; à augmenter en cas de forte chaleur ou de fièvre

*Boisson + eau des aliments.

D. Profils alimentaires particuliers

1. Alimentation végétarienne

- Elle exclut la chair animale et le poisson mais elle autorise le lait, le beurre, les fromages et les œufs.
- Elle peut être bien équilibrée mais est parfois restrictive et génératrice de carences en certains acides aminés essentiels et en fer.

2. Alimentation végétalienne

- Elle exclut tout aliment d'origine animale y compris le lait, le beurre et l'œuf.
- La valeur biologique des protéines végétales étant faible, les carences en acides aminés essentiels et en vitamine B12 sont très fréquentes et les carences en fer sont habituelles et sévères.
- Ce type d'alimentation est à fortement déconseiller.

III. ÉVALUATION DE L'ÉTAT NUTRITIONNEL

Il n'existe pas de « *gold standard* » dans l'évaluation de l'état nutritionnel.

A. Interrogatoire, clinique

1. Recherche de signes carentiels

- Signes cutanés :
  - peau sèche, fine ;
  - mélanodermie ;
  - lanugo ;
  - pétéchies ;
  - acrosyndromes ;
  - perlèches.
- Signes phanériens :
  - ongles striés, cassants, koïlonichie ;
  - chute de cheveux ;
  - sourcils ternes, clairsemés.
- Signes muqueux :
  - stomatite ;
  - glossite.

2. Recherche de signes fonctionnels de dénutrition

- Aménorrhée ITEM 296.
- Diminution des capacités de concentration, de la qualité de vie.
- Fatigabilité, asthénie ITEM 186.

3. Recherche d'une inflation hydrosodée

Les œdèmes peuvent masquer une dénutrition lorsque l'outil de mesure fait référence au poids.

4. Examen général

- Pouls (bradycardie).

- Pression artérielle (hypotension ou, en cas de dénutrition sévère, hypertension).
- Hépatomégalie.

B. Signes physiques et anthropométriques

- Intérêt : méthodes non invasives et peu coûteuses.
- Principe : comparaison des valeurs mesurées à des valeurs de référence (normalité statistique ou normalité clinique) ou comparaison dans le temps de mesures chez la même personne.
- Limites : les mesures anthropométriques (tables et abaques) dépendent des populations examinées et ne sont peu ou pas transposables dans le temps et dans l'espace.

1. Poids

À mesurer chez un patient déshabillé, vessie vide, à jeun, sur une balance fiable.

- Comparaison du poids à des valeurs de références : il n'existe pas de base de données de la population française (les tables sont américaines).
- Comparaison du poids mesuré à un poids idéal estimé par la formule de Lorentz :
  - chez l'homme : Poids idéal [kg] = Taille [cm] – 100 – (Taille [cm] – 150)/2,5
  - chez la femme : Poids idéal [kg] = Taille [cm] – 100 – (Taille [cm] – 150)/4
- Variation de poids chez un même sujet et cinétique de la perte de poids, par calcul de la perte pondérale exprimée en pourcentage par rapport au poids habituel : Perte pondérale (%) $= 100 \times \frac{\text{Poids habituel} \times \text{Poids actuel}}{\text{Poids habituel}}$;
  - valeurs seuils de dénutrition :
    - baisse de 5 % du poids en 1 mois ;
    - ou baisse de 10 % du poids en 6 mois ;
  - une dénutrition diminue le poids ITEM 295 et une renutrition l'augmente ;
  - un sujet obèse ou œdémateux peut présenter une dénutrition.
- La mesure du poids est simple et peu onéreuse, mais elle reste peu interprétable étudiée isolément.

2. Taille

- Exprimée en mètre et mesurée idéalement en position verticale.
- Variation physiologique : diminution de la taille de 0,5 cm/an chez les personnes de 60 à 80 ans.
- La mesure de la taille ne peut être prise comme un indicateur de l'état nutritionnel, mais reste indispensable pour le calcul de certains indices comme l'indice de masse corporelle.

3. Indice de Quételet, ou indice de masse corporelle

a) Définition

IMC = Poids [kg]/Taille^2 [m^2], exprimé en kg/m^2.

b) Interprétation

- Limites d'un IMC normal et grades de dénutrition proposés par l'OMS :
  - ≥ 35 : obésité de grade III (morbide) ;
  - 30 à 34,5 : obésité de grade II (sévère) ;

- 25 à 29,9 : obésité de grade I (modérée) ;
- 18,5 à 24,9 : sujet normal ;
- 18,4 à 17 : dénutrition de grade I ;
- 16,9 à 16 : dénutrition de grade II ;
- 15,9 à 13 : dénutrition de grade III ;
- 12,9 à 10 : dénutrition de grade IV ;
- < 10,0 : dénutrition de grade V.

■ Comme pour la mesure du poids, l'IMC est perturbé par la présence d'œdèmes ou d'une déshydratation.

■ Cas particulier des personnes âgées : pour les sujets âgés de plus de 70 ans, le seuil diagnostique de la dénutrition est IMC ≤ 20 kg/m^2.

■ Il existe une association en « U » entre l'IMC et les taux de mortalité.

4. Tour de taille/tour de hanche

■ Mesurés sur un sujet debout, le tour de taille est pris à mi-distance entre le rebord costal inférieur et l'épine iliaque antérosupérieure sur la ligne médio-axillaire et le tour de hanches au niveau de la circonférence la plus large au niveau trochantérien.

■ Ce rapport est un indicateur de la distribution abdominale des graisses.

■ Il augmente en même temps que le risque cardiovasculaire et la fréquence du diabète.

■ Il n'existe pas de consensus établi pour définir un seuil au-delà duquel le risque serait augmenté. Il existe ainsi plusieurs seuils, supérieurs à 0,8 à 0,9 chez la femme et à 0,94 à 1 chez l'homme.

5. Plis cutanés

■ Définition : le pli cutané correspond à une double couche de peau et de graisse sous-cutanée qui donne une estimation de la masse grasse de l'organisme. Les valeurs sont exprimées en millimètres.

■ Technique : cette mesure est facile à réaliser et peu coûteuse, mais elle nécessite un bon entraînement de l'examinateur pour être reproductible. Le compas mesure l'épaisseur de ce pli.

■ On utilise différents plis :
- tricipital ;
- bicipital ;
- supra-iliaque ;
- sous-scapulaire.

■ Reproductibilité : elle dépend du type de compas, de l'entraînement de l'examinateur et de l'état du patient. La masse grasse serait sous-estimée en cas d'obésité et surestimée en cas de dénutrition. Ces mesures seraient également moins fiables chez le sujet âgé.

■ Seuils utilisés pour le diagnostic de dénutrition par mesure du pli cutané tricipital :
- pour l'homme : < 10 mm ;
- pour la femme : < 15 mm.

6. Circonférence brachiale

■ Définition : la circonférence brachiale (CB), exprimée en centimètres, estime l'état de la masse grasse et de la masse musculaire.

■ Technique : la circonférence brachiale est mesurée à mi-distance entre l'acromion et l'olécrâne, au même endroit où sont mesurés les plis cutanés. La circonférence musculaire brachiale (CMB) est calculée à partir de la circonférence brachiale (CB) et du pli cutané tricipital (PCT) : CMB = CB – ($\pi \times$ PCT).

■ Reproductibilité : la mesure de la circonférence brachiale est opérateur-dépendant.

■ Normes : les normales de la circonférence musculaire brachiale sont de 20 à 23 cm chez la femme et de 25 à 27 cm chez l'homme.

■ La circonférence brachiale estime la masse grasse; c'est une technique aisée au lit du malade mais qui nécessite de l'entraînement de la part de l'examinateur.

C. Marqueurs biochimiques et biologiques

■ Aucun marqueur biologique n'est parfaitement sensible ni parfaitement spécifi-
0 que.

■ Les marqueurs doivent permettre de :
- dépister une dénutrition;
- établir un index pronostique;
- suivre l'efficacité d'un traitement.

■ Les marqueurs plasmatiques les plus utilisés sont des protéines de transport d'origine hépatique, dont la concentration reflète indirectement la synthèse protéique.

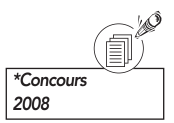
■ Les marqueurs urinaires reflètent le catabolisme protéique (*tableau 110-VI*).

1. Marqueurs plasmatiques : synthèse protéique

a) Albumine

■ La concentration plasmatique de l'albumine est le marqueur nutritionnel le plus ancien, dont la normale se situe entre 35 et 50 g/l. Sa synthèse est hépatique et sa demi-vie longue (20 jours).

■ Plusieurs situations autres que la dénutrition favorisent sa diminution : syndrome inflammatoire, insuffisance hépatocellulaire, syndrome néphrotique, fuites digestives, brûlures.



**Concours 2008*

■ La dénutrition* est définie sous un seuil de 35 g/l :
- dénutrition modérée < 35 g/l;
- dénutrition sévère < 30 g/l;
- dénutrition grave < 25 g/l.

■ Du fait de sa longue demi-vie, l'albuminémie reste néanmoins inadaptée pour détecter les variations nutritionnelles aiguës.

■ En deçà de 35 g/l, il faut évoquer une dénutrition après avoir éliminé une autre cause d'hypoalbuminémie.

b) Transthyrétine (préalbumine)

■ La transthyrétine est une protéine vectrice des hormones thyroïdiennes et de la vitamine A. Les valeurs normales chez l'adulte sont estimées entre 250 et 350 mg/l.

Elle est synthétisée par le foie et sa demi-vie plasmatique est de 2 jours ; la réserve est faible.

- La préalbuminémie chute en cas d'insuffisance hépatocellulaire, de syndrome inflammatoire, de jeûne, de grossesse, d'hyperthyroïdie et de syndrome néphrotique.
- La préalbumine augmente en cas d'insuffisance rénale, d'hypothyroïdie, de déshydratation et, plus rarement, chez l'alcoolique.
- Les valeurs associées à une dénutrition modérée sont de 100 à 200 mg/l, celles associées à une dénutrition sévère sont inférieures à 100 mg/l.
- Du fait de sa demi-vie courte, la préalbuminémie est un marqueur de choix pour l'évaluation des renutritions récentes. Elle reste cependant, prise isolément, peu spécifique quant à l'appréciation de l'état nutritionnel.

c) Protéine vectrice du rétinol (RBP)

- Les valeurs normales de RBP se situent entre 45 et 70 mg/l avec d'importantes variations liées au sexe et à l'âge. Elle est synthétisée par le foie et a une demi-vie très courte de 12 heures.
- Sa synthèse est inhibée en cas d'insuffisance d'apport en tryptophane, zinc, azote ou rétinol. Sa concentration sérique diminue en cas d'hyperthyroïdie, de dénutrition et d'insuffisance hépatique.
- Son taux augmente chez les alcooliques et lorsque la filtration glomérulaire est réduite.
- La RBP peut donc être utilisée comme marqueur précoce de la renutrition, mais son dosage techniquement complexe la rend difficilement utilisable comme outil diagnostique « simple » de la dénutrition.

d) Transferrine

- La normale varierait entre 2 et 4 g/l. Elle est synthétisée par le foie et intervient dans la fixation et le transport du fer. Sa demi-vie est intermédiaire (8 à 10 jours).
- La concentration de transferrine diminue dans les états inflammatoires, les insuffisances hépatiques, les anémies hémolytiques, les pertes protéiques exogènes (syndrome néphrotique) et sous l'effet de certains antibiotiques.
- Sa concentration augmente dans les carences martiales, chez les femmes sous contraceptifs œstrogéniques, au troisième trimestre de la grossesse et lors des hépatites aiguës.
- La concentration sérique de la transferrine varie dans de nombreuses circonstances physiopathologiques indépendamment de l'état nutritionnel et serait moins informative que les dosages de l'albuminémie et de la préalbuminémie. Elle pourrait être utile comme marqueur de la dénutrition chez l'obèse.

e) IGF-1

- La normale dépend de l'âge et du sexe.
- On note une diminution de l'IGF-1 en cas d'hypothyroïdie et chez les femmes sous œstrogènes.
- Le mécanisme de la diminution plasmatique lors de la dénutrition est mal connu.

- Lors de la renutrition, les taux d'IGF-1 augmentent rapidement.
- Le dosage de l'IGF-I ne peut être réalisé en routine et il n'y a pas de seuil de dénutrition.

f) Taux de lymphocytes

- La dénutrition entraîne une réduction de la maturation des lymphocytes, une diminution des fonctions immunitaires et, par conséquent, elle augmente le risque d'infections qui sont elles-mêmes facteur de dénutrition.
- En l'absence d'autres perturbations hématologiques ou de signes infectieux, une concentration de lymphocytes circulants ≤ 1 500/mm^3 orienterait vers une dénutrition. Cette valeur n'est pas spécifique.

Tableau 110-VI. Marqueurs plasmatiques

Marqueurs	Demi-vie	Normale	Dénutrition légère	Dénutrition modérée	Dénutrition sévère
Albumine	21 jours	35–50 g/l	28–35 g/l	21–27 g/l	< 21 g/l
Transferrine	8–9 jours	200–400 mg/dl	150–200 mg/dl	100–150 mg/dl	< 100 mg/dl
Préalbumine	2 jours	16–30 mg/dl	10–15 mg/dl	5–10 mg/dl	< 5 mg/dl

2. Marqueurs urinaires : catabolisme protéique

a) Créatininurie des 24 heures, index créatininurie/taille

- Le taux de créatinine dans les urines dépend de l'apport protéique alimentaire. Si la fonction rénale est normale, l'excrétion urinaire de la créatinine reflète la production de la créatinine, elle-même proportionnelle à la masse musculaire squelettique.
- Les valeurs normales de la créatininurie chez l'adulte de 20 ans sont : pour l'homme, 130 à 210 µmol/kg/24 heures; pour la femme, 120 à 210 µmol/kg/24 heures.
- La masse musculaire étant fortement corrélée à la taille, la créatininurie des 24 heures est parfois rapportée à la taille. Cet index est égal à : [Créatininurie des 24 heures]/[Créatininurie attendue en fonction de la taille].
- Les valeurs attendues pour la créatininurie en fonction de la taille sont données par des tables de référence.

b) 3-méthyl-histidine (3-MH) urinaire

- La 3-MH est sécrétée dans les urines et reflète le catabolisme musculaire.
- Le dosage de la 3-MH urinaire est pratiqué sur un recueil de 24 heures, après un régime sans apport carné pendant au minimum 48 heures.
- La valeur étudiée est le rapport 3-MH/créatininurie. Il est augmenté dans les situations d'hypercatabolisme protéique et diminué dans les dénutritions chroniques.
- C'est donc un marqueur du catabolisme protéique plus qu'un indicateur de dénutrition chronique. Son dosage relève de la recherche clinique.

D. Index nutritionnels

Les index nutritionnels améliorent la sensibilité et la spécificité du diagnostic de dénutrition, en associant marqueurs biochimiques, anthropométriques et cliniques. Ils ont été validés en calculant les risques de morbi-mortalité à distance.

1. Index pronostique inflammatoire et nutritionnel

■ L'index pronostique inflammatoire et nutritionnel (*prognostic inflammatory and nutritional index*, PINI) est un index construit à partir de marqueurs biochimiques de l'état nutritionnel et qui prend en compte le niveau des protéines de l'inflammation, à savoir :

– l'albumine et la transthyrétine pour les marqueurs de l'état nutritionnel ;
– la protéine C-réactive (CRP) et l'orosomucoïde pour les marqueurs de l'inflammation.

■ $\text{PINI} = \dfrac{\text{CRP[mg/1]} \times \text{Orosomucoïde [mg/ml]}}{\text{Albumine [g/1]} \times \text{Transthyrétine[mg/1]}}$.

■ L'interprétation se fait par évaluation du risque de complications :

– PINI < 1 : patients non infectés ;
– PINI entre 1 et 10 : risque faible ;
– PINI entre 11 et 20 : risque modéré ;
– PINI entre 21 et 30 : risque élevé ;
– PINI > 30 : risque vital.

2. Index nutritionnel pronostique

■ Les marqueurs inclus dans l'index nutritionnel pronostique (*prognostic nutritional index*, PNI) sont :

– l'albuminémie (ALB) ;
– la transferrinémie (TFN) ;
– l'hypersensibilité retardée (HR) cutanée, testée pour trois antigènes (oreillons, streptokinase-streptonordase, *Candida*) ;
– le pli cutané tricipital (PCT).

■ Il s'agit d'un marqueur utilisé pour prédire l'évolution post-chirurgicale de patients en postopératoire.

■ PNI (%) = 158 – 16,6 ALB [g/dl] – 0,78 PCT [mm] – 0,2 TFN [mg/l] – 5,8 HR, où HR = 0 (pas de réaction), 1 (réaction < 5 mm ; anergie) ou 2 (réaction ≥ 5 mm ; normale).

■ Pour un patient avec des valeurs normales de ces quatre variables, le PNI prédit un risque de développer des complications postopératoires égal à 6 %.

■ Interprétation des résultats :

– risque faible : PNI < 30 ;
– risque intermédiaire : 30 ≤ PNI < 60 ;
– risque élevé : PNI ≥ 60.

■ Ce test détermine des seuils d'intervention pour une prise en charge nutritionnelle spécifique des patients en préopératoire en fonction du risque de complications en postopératoire.

3. Indice de risque nutritionnel, ou index de Buzby

■ L'indice de risque nutritionnel (*nutritional risk index*, NRI) est un indicateur de l'état nutritionnel qui permet de définir de façon simple, rapide et reproductible, les patients dénutris pour une prise en charge nutritionnelle en préopératoire.

- Les paramètres pris en compte ici sont :
  - l'albuminémie ;
  - le pourcentage de la variation de poids usuel.
- NRI = 1,519 × Albuminémie [g/l] + 0,417 × (Poids actuel/Poids habituel) [%]
- Interprétation des résultats :
  - NRI > 100 : patients non dénutris ;
  - 97,5 < NRI ≤ 100 : patients faiblement dénutris ;
  - 83,5 < NRI ≤ 97,5: patients modérément dénutris ;
  - NRI < 83,5 : patients sévèrement dénutris.
- C'est un index prédictif de complications postopératoires qui pose un problème d'interprétation en cas d'œdèmes.

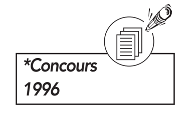
4. Évaluation globale subjective, ou indice de Detsky

- L'évaluation globale subjective (*subjective global assessment*, SGA) est un index qui ne prend en compte que l'anamnèse. À partir du questionnaire, l'examinateur classe le patient en « A » (non dénutri), « B » (modérément dénutri) ou « C » (sévèrement dénutri). C'est un index subjectif où aucun score numérique n'est calculé.
- L'évaluation de l'état nutritionnel est faite par l'examinateur de façon subjective.

5. *Mini nutritional assessment®*



- Le *mini nutritional assessment® (MNA)* est un questionnaire de 18 items concernant des données de l'interrogatoire et la mesure de paramètres anthropométriques simples :
  - 17 à 23,5 points : risque de malnutrition ;
  - < 17 points : mauvais état nutritionnel.
- Cet indicateur évalue le risque de dénutrition, chez les sujets âgés de plus de 60 ans.



E. Enquête alimentaire

- L'enquête alimentaire* permet :
  - d'évaluer la prise alimentaire d'un patient en collectant les informations relatives à sa consommation alimentaire, pour calculer et apprécier le contenu nutritionnel ;
  - d'identifier les difficultés d'une prise alimentaire équilibrée : causes physiques (problèmes dentaires, dysphagie, anorexie), causes psychiques (troubles du comportement alimentaire) ITEM 42, causes sociales (isolement, perte d'autonomie), causes économiques ;
  - de comparer les apports aux besoins énergétiques pour guider la stratégie nutritionnelle.
- C'est un outil indispensable de la prise en charge globale du patient, à visées diagnostique et thérapeutique.
- Principal biais : la subjectivité (dans l'estimation et dans la déclaration).
- Il existe deux types d'enquête alimentaire :
  - par interrogatoire (estime les ingesta et la consommation habituelle) ;
  - par enregistrement (évalue la prise réelle).
- On distingue 3 composantes de l'enquête alimentaire :
  - qualitative (nature des aliments) ;

- quantitative (quantité);
- mode d'alimentation (contexte, horaire).

■ Quatre méthodes principales sont possibles :

- interrogatoire alimentaire (rappel des 24 heures) : méthode rétrospective, le patient doit rapporter les aliments ingérés des dernières 24 heures, composition, mode de préparation, mode de prise des repas (seul(e), en famille, au travail, devant la télévision… ; notion de convivialité), prises interprandiales ;
- carnet alimentaire : méthode prospective, le patient doit noter en temps réel les aliments et boissons consommés sur 3 à 7 jours ;
- histoire alimentaire : par interrogatoire et carnet sur 3 jours ;
- questionnaires de fréquence : le patient doit noter sur une liste préétablie la fréquence de consommation de certains groupes d'aliments.

F. Mesure de la composition corporelle

■ La taille et le poids sont parfois insuffisants pour déterminer l'état nutritionnel, puisqu'un sujet maigre n'est pas toujours dénutri et qu'un obèse peut l'être.

■ L'étude de la composition corporelle permet de différencier la masse grasse de la masse maigre.

■ Il existe de nombreuses techniques, souvent lourdes et peu adaptées à la clinique.

■ Limites : le pronostic de la dénutrition dépend des réserves protéiques qui ne peuvent être mesurées directement. Il n'existe pas de «*gold standard*». Les différentes méthodes mesurent des compartiments différents.

■ Exemples de méthodes de mesure de la composition corporelle :

- la densitométrie;
- l'impédancemétrie bioélectrique;
- l'eau marquée aux isotopes stables;
- la DEXA;
- la résonance magnétique nucléaire.

IV. PRESCRIPTION D'UN RÉGIME DIÉTÉTIQUE

Voir ITEM 179.

L'obtention d'un équilibre alimentaire est simple, à condition d'observer quelques règles sur le choix des aliments et les rythmes alimentaires.

V. DÉNUTRITION

■ La dénutrition est une complication possible de nombreuses affections du sujet adulte.

■ Elle touche 30 % à 50 % des adultes hospitalisés.

■ Elle risque de compliquer elle-même l'évolution de l'affection causale, voire de provoquer un risque vital.

■ L'état de dénutrition entraîne une augmentation de la morbi-mortalité.

■ Le plus souvent, c'est un phénomène chronique, mais elle peut se constituer très rapidement dans certaines situations : comas, traumatisés crâniens, grands brûlés.

■ Elle nécessite une prise en charge précoce et préventive.

■ Le traitement est fondé sur les techniques d'assistance nutritionnelle, la nutrition entérale et la nutrition parentérale.

A. Mécanismes

■ La dénutrition se crée dès lors que les apports énergétiques et/ou protéiques sont inférieurs aux dépenses correspondantes (*tableau 110-VII*).

■ Trois types de mécanismes en sont à l'origine :

- protéique : la balance azotée est déficitaire en premier; la dénutrition protéique est la plus rapide car les réserves musculaires et viscérales sont limitées et peu mobilisables; les synthèses protéiques sont très vite affectées; par exemple, le kwashiorkor;
- énergétique : bilan énergétique global négatif; la dénutrition énergétique met un certain temps à se constituer car l'organisme en bilan négatif puise dans ses réserves (le tissu adipeux); par exemple, le marasme;
- mixte : bilan azoté et énergétique négatifs simultanément.

B. Causes

1. Réduction des apports alimentaires

■ La dénutrition est essentiellement énergétique, sauf si la réduction alimentaire touche les protéines (alimentation à base de céréales, carencée en certains acides aminés essentiels).

■ Causes :

- volontaire, psychogène (anorexie mentale) ITEM 42;
- secondaire :
  - à une perte d'appétit (syndrome dépressif, personnes âgées, pathologie digestive, troubles de la déglutition, dysphagie, toute maladie évolutive sévère ITEM 142);
  - à une perte d'autonomie ITEM 64;
  - à une maldigestion ou une malabsorption intestinale.

2. Augmentation des dépenses : hypercatabolisme

■ C'est la situation de toutes les formes graves de diverses affections septiques, néoplasiques ou inflammatoires ITEM 142.

■ Les protéines sont rapidement touchées puis le déficit énergétique s'installe.

■ En conséquence, il y a une diminution précoce des taux d'albumine et des protéines de demi-vie courte, et un retentissement plus tardif sur la courbe de poids.

3. Pertes protéiques anormales

■ La perte de protéine entière a des conséquences plus graves pour l'organisme qu'une réduction équivalente des apports alimentaires en protéine car les capacités de synthèse de l'organisme sont vite dépassées.

■ La traduction biologique est une hypoalbuminémie précoce.
■ Cliniquement, il y a une apparition rapide d'œdèmes.
■ Les pertes protéiques sont de 3 types :
– cutanées (escarres, grands brûlés, dermatoses) ;
– urinaires (syndrome néphrotique) ITEM 328 ;
– digestives (colites ulcérées, entéropathie exsudative).

Tableau 110-VII. Mécanismes des déséquilibres entre apports oraux et dépenses protéino-énergétiques

Nutrition orale insuffisante	Diminution des apports Et/ou : Augmentation des besoins	Anorexie, douleurs bucco-dentaires Hypercatabolisme/hypermétabolisme, chirurgie lourde, cancer, réanimation
Nutrition orale inefficace	Syndrome de malabsorption	Pancréatite chronique alcoolique, mucoviscidose, grêle court
Nutrition orale impossible ou contre-indiquée	Dysphagie œsophagienne, ORL ou neurologique Sténose digestive haute	Cancer ORL, œsophagien, AVC, SLA, Parkinson Sténose œsophagienne, gastrique, duodénale, jéjunale

C. Conséquences

■ La dénutrition a ses complications propres (*tableau 110-VIII*). Notamment, l'ensemble des tissus à renouvellement protéique rapide est affecté par l'absence de matériau de synthèse :
– complications intestinales : anomalies fonctionnelles, atrophie villositaire partielle, pullulation microbienne possible ;
– insuffisance pancréatique exocrine ;
– insuffisance de la moelle osseuse avec anémie, lymphopénie ;
– complications immunitaires :
• lymphopénie, carence relative en immunoglobulines ;
• augmentation de la susceptibilité aux infections et de leurs sévérités, notamment respiratoires ;
– complications musculaires : amyotrophie, fatigabilité, voire immobilité ITEM 186 ;
– complications cutanées : retard à la cicatrisation, escarres ;
– complications respiratoires par fonte des muscles ventilatoires (diaphragme et intercostaux) : les pneumopathies sont une cause fréquente de mortalité chez les patients dénutris ;
– complications cardiovasculaires : bradycardie, troubles de la conduction, insuffisance cardiaque.
■ Risque vital : si la dénutrition est sévère, avec épuisement des réserves lipidiques et protéiques musculaires et viscérales.
■ La dénutrition multiplie :
– la mortalité par 2 à 4 ;
– la morbidité par 2 à 6 (infections) ;
– la durée d'hospitalisation par 4.

Tableau 110-VIII. Principales conséquences de la dénutrition

	Conséquences structurelles et fonctionnelles	Conséquences cliniques
Masse maigre	Fonte de la masse maigre	Faiblesse musculaire, fatigue, diminution de l'activité physique, risque de chute, diminution de la qualité de vie
Masse grasse	Fonte de la masse grasse	Résistance au froid diminuée, risque accru d'escarre, hypothermie-hypoglycémie, diminution de la qualité de vie
Système immunitaire	Perturbation de la fonction immunitaire, en particulier cellulaire	Risque infectieux fortement augmenté, infections à germes résistants, épisodes infectieux prolongés
Tube digestif	Capacités digestives diminuées, trouble de l'absorption, perméabilité intestinale augmentée, modification de la flore digestive, diminution de la presse abdominale	Diarrhée/constipation, syndrome de malabsorption, risque accru de syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) et de syndrome de défaillance multiviscérale (MOF), troubles de l'absorption de médicaments
Foie	Cytolyse, synthèse protéique diminuée	Œdème sur hypoalbuminémie, risque hémorragique accru, trouble du métabolisme des médicaments
Poumons	Atteinte des muscles respiratoires, défenses immunitaires locales diminuées, emphysème	Risque élevé d'infection pulmonaire, sevrage retardé du ventilateur
Cœur	Malnutrition de la fibre cardiaque, troubles électrolytiques et vitaminiques	Insuffisance cardiaque, mauvaise perfusion rénale et périphérique
Reins	Atteinte glomérulaire et tubulaire	Insuffisance rénale, acidose, insuffisance pré-rénale sur petit débit cardiaque, trouble de l'élimination rénale des médicaments
Peau et phanères		Risque accru d'escarre, mauvaise cicatrisation des plaies, ongles cassants, perte de cheveux
Os	Ostéoporose	Risque fracturaire augmenté
Cerveau		Fatigue, apathie, dépression, irritabilité, diminution de la qualité de vie
Économie	Ensemble des conséquences ci-dessus	Durée moyenne du séjour prolongée, taux de ré-hospitalisation augmenté, convalescence prolongée, reprise du travail retardée

D. Prise en charge

0 La prise en charge doit être globale, avec :

- traitement de la maladie causale ;
- correction des troubles hydroélectrolytiques ;
- traitement des complications ;
- traitement nutritionnel selon 3 modalités possibles : alimentation orale, entérale ou parentérale.



1. Objectifs de la prise en charge nutritionnelle

(*Fig. 110-1* et *tableau 110-IX*.)

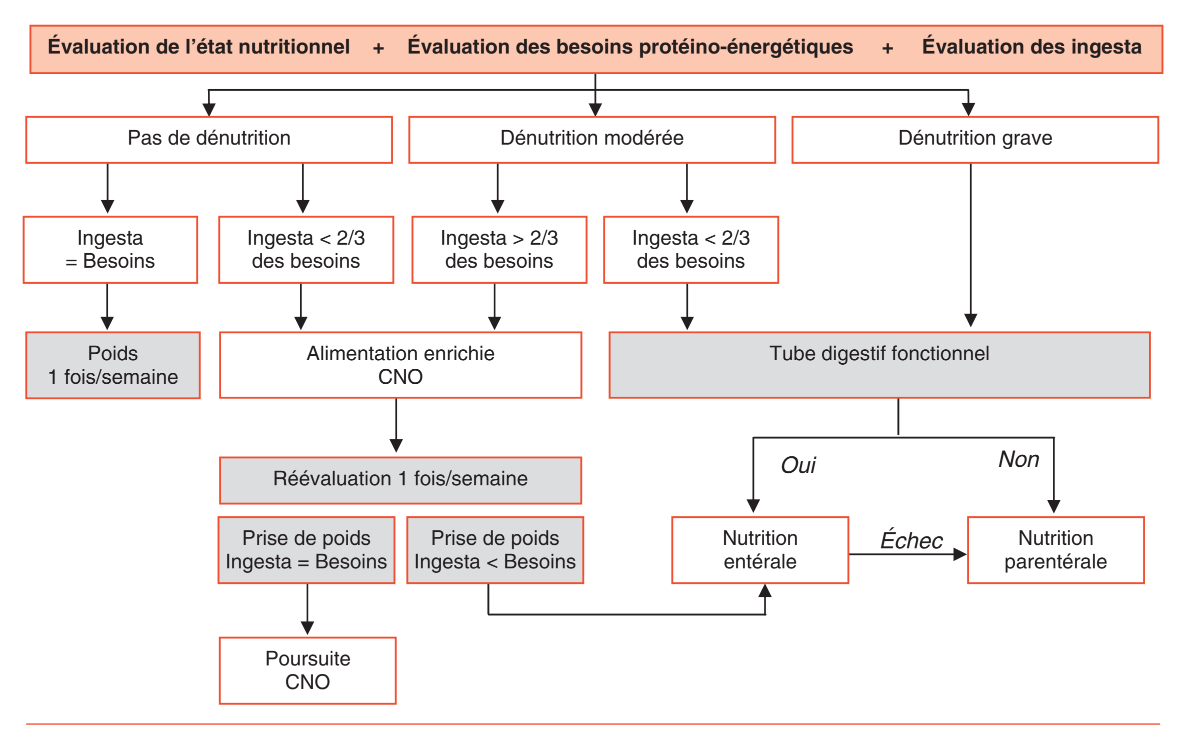


Fig. 110-1. Arbre décisionnel du soin nutritionnel. (Simplifié d'après : Société Francophone Nutrition Clinique et Métabolisme.)
CNO, compléments nutritionnels oraux.

Tableau 110-IX. Stratégie de prise en charge du patient âgé (HAS, 2007)

Apports alimentaires spontanés	Statut nutritionnel		
	Normal	Dénutrition	Dénutrition sévère
Normaux	Surveillance	Conseils diététiques Alimentation enrichie Réévaluation à 1 mois	Conseils diététiques Alimentation enrichie CNO Réévaluation à 15 jours
Diminués mais > 50 % des besoins	Conseils diététiques Alimentation enrichie Réévaluation à 1 mois	Conseils diététiques Alimentation enrichie Réévaluation à 15 jours Si échec : CNO	Conseils diététiques Alimentation enrichie CNO Réévaluation à 1 semaine Si échec : nutrition entérale
Diminués et < 50 % des besoins	Conseils diététiques Alimentation enrichie Réévaluation à 1 semaine Si échec : CNO	Conseils diététiques Alimentation enrichie CNO Réévaluation à 1 semaine Si échec : nutrition entérale	Conseils diététiques Alimentation enrichie Nutrition entérale d'emblée Réévaluation à 1 semaine

CNO, compléments nutritionnels oraux.

- Optimiser les apports nutritionnels pour arriver à des apports recommandés :
  - apports énergétiques de 30 à 40 kcal/kg de poids par jour ;
  - apports protéiques de 1,2 à 1,5 g de protéines/kg de poids par jour.
- Maintenir ou améliorer le statut nutritionnel.
- Diminuer les effets secondaires de certains traitements.

- Améliorer la qualité de vie.
- Limiter les durées d'hospitalisation.



- Améliorer la survie.

2. Moyens thérapeutiques ITEM 179

- Quels qu'ils soient, ils nécessitent de vérifier quotidiennement leur efficacité et d'adapter les apports calorico-azotés à la situation catabolique, en compensant les pertes protéiques digestives ou cutanées éventuelles.
- En cas de dénutrition sévère, la renutrition expose au risque de syndrome de renutrition avec risque vital (syndrome confusionnel, paresthésies, insuffisance cardiaque aiguë); ce syndrome est lié à l'hypophosphorémie; il doit être prévenu
O par une renutrition progressive chez les grands dénutris.
- La prévention doit toujours être réalisée, chez tout malade et surtout en cas d'hospitalisation, par le conseil nutritionnel.

Le syndrome de renutrition inapproprié

- Il survient chez les sujets très dénutris (IMC < 12 kg/m²).
- Clinique : troubles de conscience, défaillances multiviscérales, décès.
- Prévention
  – commencer par équilibrer le bilan hydroélectrolytique et débuter l'apport calorique par paliers;
  – adjonction de phosphore, de vitamines et d'oligoéléments.

3. Alimentation orale

O
- L'alimentation orale doit toujours être privilégiée.
- Il faut vérifier l'efficacité des mesures en comptant les apports alimentaires effectifs (fiche alimentaire) et en évaluant l'évolution de l'état nutritionnel (poids).

a) Adaptation de l'alimentation

- Aider à la prise alimentaire : par l'adaptation de la texture et de l'environnement, l'aide éventuelle au repas, la prise en compte des préférences et aversions alimentaires et le contrôle des apports hydriques.
- Prendre en compte les besoins nutritionnels spécifiques : les régimes spécifiques, les pathologies associées.
- Traiter les symptômes digestifs (anorexie, nausées, dysphagie, vomissements, diarrhées/constipation, modifications du goût).
- Augmenter la qualité de l'offre alimentaire en variant les menus, la présentation.
- Proposer un soutien psychologique selon le contexte social, l'état dépressif.

- Proposer une alimentation enrichie et fractionnée pour augmenter l'apport protéino-énergétique sans trop augmenter le volume de la ration :
  – privilégier les aliments hypercaloriques, enrichis : enrichir les plats habituels en protéines (avec de la poudre de lait, de protéines, des œufs, du fromage), en

lipides (avec du beurre, de la crème, de l'huile, du fromage), en glucides (avec miel, confiture, sucre, poudre de dextrine) ;
– fractionner les prises alimentaires en augmentant la fréquence de repas de faibles volumes, en mettant en place des collations.

b) Complémentation orale

- La complémentation orale est nécessaire lorsque les apports alimentaires oraux sont inférieurs aux deux tiers des besoins.
- Formes : boissons (lactées. fruitées, yaourts à boire), crèmes, compotes, potages, plats mixés (prêt à l'emploi, poudres à reconstituer), poudres de protéines, céréales enrichies en protéines type pâtes, semoule, bouillies.
- Composition :
  – normocaloriques : 1 kcal/ml (produits pour diabétiques) ;
  – hypercaloriques : 1,25 à 2 kcal/ml ;
  – normoprotidiques : 3 à 7 g de protéines/100 ml ou 100 g ;
  – hyperprotidiques (boissons lactées, potages enrichis, plats mixés, crèmes HP) : 7 à 10 g de protéines/100 ml ou 100 g ;
  – avec ou sans lactose ;
  – avec ou sans fibres (solubles et insolubles) : 2 à 3 g/100 g ou 100 ml ;
  – produits spécifiques pour diabétiques ;
  – produits pédiatriques, lactés.
- Prise en charge à 100 % pour les tumeurs ou hémopathie maligne avec dénutrition, mucoviscidose, VIH présentant une dénutrition, épidermolyse bulleuse dystrophique ou dermolytique, maladies neuromusculaires avec dénutrition.

4. Nutrition artificielle

a) Nutrition entérale

- La nutrition entérale est le mode de nutrition artificielle à privilégier chaque fois qu'elle est possible en raison de son efficacité sur les plans nutritionnel et immunitaire. 0
- Elle est moins coûteuse et globalement plus simple à utiliser que la nutrition parentérale.
- Elle ne peut être pratiquée que si le tube digestif est fonctionnel.
- Principes : instillation d'un liquide nutritif par l'intermédiaire d'une sonde placée dans la partie supérieure du tube digestif et d'une pompe qui assure l'instillation continue du liquide.
- Moyens : la sonde est placée par voie nasogastrique (< 6 semaines) ou par gastro- ou jéjunostomie (> 2 mois).
- Précautions : vérifier radiologiquement le bon positionnement de la sonde avant de débuter la nutrition entérale. 0
- Types : le plus souvent, le liquide nutritif est un mélange polymérique, normo- ou hyperénergétique, normo- ou hyperprotidique, enrichi ou non en fibres ;

l'alimentation entérale est souvent cyclique, nocturne, associée à une alimentation orale diurne.

- Contre-indications : péritonite, occlusion intestinale.
- Indications :
  – dénutrition ou dénutrition prévisible à court terme ;
  – alimentation par la bouche impossible (coma, AVC, fausses routes) ou insuffisante (cancer évolué, sepsis, escarre) ;
  – mise au repos du tube digestif (maladie de Crohn, pancréatite aiguë) ;
  – en peropératoire pour préparer un sujet dénutri à une chirurgie.
- Complications :
  – pneumopathie d'inhalation (+++) (2 % à 5 % des cas), prévenue par le faible débit et le maintien en position semi-assise pendant la nuit ;
  – diarrhées ;
  – complications locales ;
  – obstructions ;
  – syndrome de renutrition.
- Tous les solutés nutritifs sont dépourvus de gluten et sont équilibrés en minéraux et vitamines. Cependant la couverture des ANC en micronutriments n'est pas assurée pour un apport < 1 500 kcal par jour.

b) Nutrition parentérale

- C'est un mode de nutrition artificielle efficace mais non physiologique.
- O La nutrition parentérale est adaptée aux cas où le tube digestif est non fonctionnel et/ou lors des états de dénutrition très graves.
- Elle est beaucoup plus coûteuse et peut générer des complications plus sévères que la nutrition entérale.
- Principe : perfusion intraveineuse des nutriments (sérum glucosé, émulsions lipidiques et solutés d'acides aminés), vitamines, sels minéraux et oligoéléments. Elle ne sollicite pas le tube digestif et ne crée pas de pertes fécales (pour le calcul des apports caloriques).
- Moyens : par l'intermédiaire d'un cathéter veineux périphérique (< 3 semaines) ou central mis en place dans la veine cave supérieure ou à l'entrée de l'oreillette droite.
- Indications : besoin d'une nutrition artificielle et voie entérale impossible ou insuffisante.
- Complications :
  – infectieuses (5 % à 20 %), avec risque de septicémie ; prévention par asepsie stricte lors de la pose du cathéter et de la manipulation du système nutritif ;
  – hépatiques ;
  – métaboliques ;
  – thrombotiques ;
  – syndrome de renutrition.

- Quel que soit le type de poches de nutrition entérale, aucune ne contient de micronutriments qu'il faut donc impérativement apporter en supplément dès le 1[er] jour (Cernévit®, 1 amp./poche, et Décan®, 1 amp./poche).

Nutrition entérale *versus* parentérale

La nutrition entérale doit être privilégiée dès que le tube digestif est morphologiquement indemne et fonctionnel, car elle a une meilleure tolérance, une plus grande faisabilité et des coûts plus faibles.

La nutrition parentérale doit être limitée à des circonstances précises (réanimatoires) et à des situations digestives extrêmes (colite grave, malabsorption majeure).

Fiche **Dernier tour**

Besoins nutritionnels et apports alimentaires de l'adulte, évaluation de l'état nutritionnel, dénutrition

■ Les besoins en un nutriment donné ou en énergie correspondent à la quantité nécessaire pour maintenir des fonctions physiologiques et un état de santé normaux et pour faire face à certaines périodes de la vie telles que la croissance, la gestation, la lactation.

■ Apports nutritionnels conseillés (ANC) :
- l'ANC est choisi sur une base de 130 % du besoin moyen ;
- ce sont des recommandations pour atteindre un bon état de nutrition qui limiterait les carences, les déséquilibres ou les surcharges au sein d'une population donnée ; mais ce ne sont pas des normes à imposer individuellement ;
- la référence à la journée doit être nuancée et l'équilibre peut être établi sur plusieurs jours, voire plusieurs semaines ;
- les recommandations donnent des valeurs pour les principales catégories d'individus, définies en tenant compte de l'âge, du sexe, de l'activité physique.

Besoins nutritionnels

■ Besoins énergétiques :
- composantes du besoin énergétique : Dépenses énergétiques = Métabolisme de base + Thermogenèse + Activité physique **O**
  - métabolisme de base : 1 300 à 1 600 kcal chez l'adulte ; environ 60 % de la dépense énergétique journalière ; corrélé à la masse maigre ; augmente lors d'une hyperthermie et de situations d'agression ;
  - thermogénèse induite par l'alimentation : correspond à 8 % à 10 % de la dépense énergétique quotidienne ;
  - activité physique : dépenses variables en fonction du type d'activité, du poids corporel, de la répétition et de la durée de l'exercice ;
- dépense énergétique de repos : évaluée par la formule de Harris et Benedict :
  - Homme : 13,7516 × Poids [kg] + 500,33 × Taille [m] – 6,7550 × Âge [ans] + 66,473
  - Femme : 9,5634 × Poids [kg] + 184,96 × Taille [m] – 4,6756 × Âge [ans] + 655,0955
- dépense énergétique totale (DET) sur 24 heures évaluée par la formule : DET = Dépense énergétique de repos × Niveau d'activité physique, où niveau d'activité physique = 1,4, 1,6, 1,8 ou 2,0 quand l'activité physique est respectivement faible, moyenne, forte, intense ;
- la détermination précise du bilan énergétique par calorimétrie relève du spécialiste ;
- apports énergétiques conseillés : **O**
  - adultes de sexe masculin : 2 200 à 3 400 kcal par jour (activité réduite à très importante)
  - adultes de sexe féminin : 1 800 à 2 400 kcal par jour (activité réduite à très importante)
- valeur énergétique des nutriments : **O**
  - glucides : 4 kcal/g ;
  - protéines : 4 kcal/g ;
  - lipides : 9 kcal/g ;
  - éthanol : 7 kcal/g.

■ Besoins hydriques de base : 25 à 35 ml/kg par jour chez l'adulte.

■ Besoins en protéines :
- ANC chez l'adulte : 0,8 g/kg par jour de protéines de bonne qualité ;
- 11 % à 15 % de la ration énergétique globale quotidienne ; **O**
- 50 % d'origine animale et 50 % d'origine végétale.

Fiche Dernier tour

- Besoins en lipides :
  - ANC : 35 % à 40 % de la ration énergétique globale quotidienne ; **0**
  - un quart d'acides gras saturés, la moitié d'acides gras mono-insaturés, un quart d'acides gras poly-insaturés ;
  - ratio n-6/n-3 < 5.
- Besoins en glucides :
  - 200 g à 250 g par jour ;
  - ANC : 50 % à 60 % de la ration énergétique globale quotidienne ; **0**
  - fibres : 25 g à 30 g par jour.
- Minéraux et oligoéléments :
  - une alimentation diversifiée > 1 500 kcal par jour apporte suffisamment d'oligoéléments ;
  - sodium :
    - besoin physiologique < 4 g par jour ;
    - de nombreux aliments en sont riches : gâteaux apéritifs, pain, fromages, charcuteries, condiments, conserves ;
  - calcium : **0**
    - ANC : 900 mg par jour pour les femmes en âge de procréer et 1 200 mg par jour pour les hommes, les femmes ménopausées, les femmes enceintes et allaitantes ;
    - sources : produits laitiers surtout, également fruits secs et oléagineux, fruits et légumes frais, certaines eaux minérales ;
  - fer : **0**
    - ANC : 9 mg par jour chez les hommes et les femmes ménopausées, 16 mg par jour chez les femmes réglées, 25 à 35 mg par jour pour les femmes enceintes ;
    - sources : abats, boudin noir, viande rouge, autres viandes, œufs ; et en quantité moindre avec une moins bonne absorption dans les légumes secs, les fruits secs et oléagineux.
- Vitamines :
  - reparties en deux groupes :
    - vitamines liposolubles (A, D, E et K), apportées essentiellement par les aliments d'origine animale et les huiles végétales ;
    - vitamines hydrosolubles (vitamines du groupe B, C, PP), non stockables, sauf la vitamine B12 ;
  - acide folique (vitamine B9) :
    - participe au métabolisme des acides aminés et des nucléotides et à la synthèse de neuromédiateurs ;
    - ANC : 300 µg par jour chez les femmes, 330 µg par jour chez l'homme, 400 µg par jour chez les femmes enceintes et allaitantes ;
    - sa carence est cause d'anémie mégaloblastique, de troubles digestifs et neurologiques, d'atteintes des muqueuses (gencives) et d'hyperhomocystéinémie ;
    - sources : légumes verts et fruits, fromages, œufs, foie, graines ;
  - vitamine C (acide ascorbique) :
    - participe à la lutte contre les infections, à la protection des parois vasculaires, à l'assimilation du fer, aux capacités antioxydantes, à la détoxication et à la cicatrisation ;
    - ANC : 100 à 110 mg par jour ;
    - sources : fruits (agrumes, fruits rouges) et légumes ;
    - la carence en vitamine C (scorbut) est rare mais présente en France ;
  - vitamine D :
    - augmente l'absorption intestinale du calcium et du phosphore, assurant ainsi la minéralisation de l'os, du cartilage et des dents ;
    - ANC : 5 µg par jour chez l'adulte, 10 µg par jour chez les enfants de moins de 3 ans, les personnes âgées, les femmes enceintes et allaitantes ; **0**

Fiche Dernier tour

- sa carence entraîne rachitisme, ostéomalacie, tétanie et convulsions, parfois anémie ;
- risques de carence : forte pigmentation cutanée, faible exposition au soleil (sujets âgés en institution), certains régimes alimentaires (végétarien, macrobiotique), malabsorption intestinale ;
- sources : poissons gras et, en faibles quantités, dans les viandes, les abats, les champignons.

■ Besoins nutritionnels des sujets âgés :
– diminution des dépenses énergétiques de repos avec l'âge ;
– pour autant, les besoins nutritionnels du sujet âgé actif sont proches de ceux des adultes ;
– risque de carences multiples (folates, fer, calcium, vitamine C) majoré par l'isolement et la perte d'autonomie ; 0
– nécessité d'augmenter les apports :
- en acides linoléique et α-linolénique ;
- en calcium (1 200 mg par jour) ;

– supplémentation en vitamine D utile chez le sujet âgé en institution ;
– apports en eau fréquemment insuffisants.

Évaluation de l'état nutritionnel

■ L'évaluation de l'état nutritionnel doit être systématique et répétée.
■ Aucun marqueur clinique ou biologique pris isolément ne peut caractériser l'état nutritionnel.
■ Un mauvais état nutritionnel (dénutrition, obésité) est source de complications, de mortalité accrue et de coût supplémentaire. 0
■ Interrogatoire : aucun signe fonctionnel n'est spécifique de la dénutrition.
■ Examen clinique :
– mesures du poids (kg) et de la taille (m), calcul de l'indice de masse corporelle (IMC) et appréciation des variations pondérales :
- IMC = Poids/Taille^2 ;
- un IMC < 17 kg/m^2 avant 70 ans et < 20 kg/m^2 après 70 ans est un marqueur de dénutrition ;
- une perte de poids > 10 % en 6 mois ou > 5 % en 1 mois ou > 2 % en 1 semaine signe la dénutrition ;
- un IMC > 30 kg/m^2 ou un gain anormal de poids peuvent correspondre à une obésité constituée ou en cours d'installation ;

– recherche de signes carentiels :
- examen général recherchant hypotension artérielle, hépatomégalie, œdèmes des membres inférieurs ou des lombes ;
- examen cutané : peau sèche, fine, lanugo, perlèche, mélanodermie ;
- examen phanériens : ongles striés, cassants, cheveux fins et clairsemés ;
- examen des muqueuses : langue rouge dépapillée ;

– mesure de 4 plis cutanés (tricipital, bicipital, sous-scapulaire et supra-iliaque du côté dominant) et de la circonférence brachiale (mi-distance acromion-olécrâne) pour estimer les masses grasse et musculaire ;
– mesure du tour de taille et du tour de hanche pour calculer le rapport tour de taille/tour de hanche et estimer l'importance de la graisse abdominale viscérale :
- un tour de taille supérieur à 88 cm (femme) ou 102 cm (homme) est un facteur de risque métabolique et vasculaire indépendant ;
- des seuils différents sont parfois proposés dans la littérature.

■ Surveillance de la prise alimentaire.

Fiche Dernier tour

■ Marqueurs biologiques :
– aucun n'est spécifique;
– albumine (35–50 g/l; demi-vie de 20 jours) :
• marqueur le plus utilisé;
• diminution non spécifique de la dénutrition (insuffisance hépatocellulaire, fuites glomérulaires ou digestives, syndrome inflammatoire);
– la transthyrétine, ou préalbumine (250–350 mg/l; demi-vie de 2 jours) :
• protéine vectrice des hormones thyroïdiennes;
• identifie les fluctuations rapides du statut nutritionnel;
– selon l'ANAES, une albuminémie < 30 g/l et/ou une transthyrétinémie < 110 mg/l sont des marqueurs de dénutrition en l'absence de syndrome inflammatoire; **O**
– les dosages de la RBP (50–70 mg/l; demi-vie de 12 heures), de la transferrine (2–4 g/l; demi-vie 10 jours), de la créatininurie (avec calcul du rapport créatininurie/taille), de la 3-méthylhistidine (3-MH), voire le bilan azoté, sont réservés à des situations particulières;
– une lymphopénie et une anergie cutanée à la tuberculine reflètent un état d'immunodépression associé à une dénutrition sévère.
■ Index multi-marqueurs :
– le NRI, ou index de Buzby : **O**
• index composite fondé sur la mesure de l'albumine et le changement de poids;
• il permet d'évaluer la dénutrition dans le cas d'une perte de poids masquée par des œdèmes;
• intérêt limité en présence d'une inflammation;
• il répartit les malades en 3 classes : > 97,5 % (normal), entre 83,5 % et 97,5 % (dénutrition modérée), < 83,5 % (dénutrition sévère);
– le *mini nutritionnal assessment*® (MNA) chez les personnes âgées;
– le PINI : marqueur du risque d'infection et de dénutrition utilisant la CRP, l'orosomucoïde, l'albumine et la préalbumine;
– le PNI : évalue le risque de complications post-chirurgicales.
■ Méthodes physiques :
– ces méthodes ont pour but de mesurer de façon directe ou indirecte les différents compartiments corporels (eau totale, eau extracellulaire, eau intracellulaire, masse osseuse, masse grasse et maigre, masse cellulaire);
– elles reposent sur l'impédancemétrie bioélectrique (réalisable au lit du malade), l'absorptiométrie biphotonique, la phlétysmographie à air, la densitométrie, la dilution isotopique;
– elles sont utilisées par les équipes spécialisées.
■ Enquête alimentaire :
– échelle individuelle pour évaluer la nature, la fréquence, la quantité et les circonstances de consommation des aliments;
– plusieurs méthodes :
• le rappel de 24 heures : méthode simple et rapide mais trop ponctuelle pour refléter l'alimentation habituelle (variations d'un jour à l'autre);
• l'histoire alimentaire : méthode étudiant la répartition habituelle et les détails de l'alimentation sur une période prolongée incluant le week-end;
• le carnet alimentaire;
• les questionnaires de fréquence.

Dénutrition

Différents types de dénutrition : protéino-énergétique, protéique, énergétique.
■ Causes :
– réduction des apports alimentaires;
– augmentation des dépenses par hypercatabolisme;
– augmentation des pertes protéiques (cutanées, digestives ou urinaires).

Fiche Dernier tour

■ Diagnostic : voir *tableau 110-X.* 0

Tableau 110-X. Critères permettant d'évoquer le diagnostic de dénutrition à partir d'outils diagnostiques « simples »

	Âge < 70 ans	Âge ≥ 70 ans
Mesures anthropométriques (recommandées pour l'évaluation de l'état nutritionnel à l'entrée à l'hôpital)	Perte de poids ≥ 10 % Perte de poids ≥ 5 % en 1 mois IMC ≤ 17 kg/m²	Perte de poids ≥ 10 % Perte de poids ≥ 10 % en 6 mois Perte de poids ≥ 5 % en 1 mois IMC ≤ 20 kg/m²
Mesures biochimiques (lorsque le dosage est réalisé)	Albuminémie * < 30 g/l Préalbuminémie * < 110 mg/l	Albuminémie * < 30 g/l ** Préalbuminémie * < 110 mg/l **
Calcul d'index (recommandé pour l'évaluation de l'état nutritionnel à l'entrée à l'hôpital)	–	*Mini nutritional assessment (short-form)®* ≤ 11

* En l'absence de syndrome inflammatoire, défini par l'élévation concomitante de 2 des 3 paramètres suivants : VS > Âge/2 chez l'homme ou VS > (Âge + 10)/2 chez la femme ; CRP > 15 mg/l ; haptoglobine > 2,5 g/l.
** En l'absence d'accord professionnel sur un seuil précis et selon l'avis des experts en gériatrie du groupe de cotation, le seuil proposé chez l'adulte < 70 ans peut être retenu chez l'adulte ≥ 70 ans.
D'après ANAES.

■ Conséquences :
– risque majeur : infectieux, surtout marqué par les pneumopathies (fonte des muscles respiratoires et déficit immunitaire) ;
– troubles hématologiques avec déficit immunitaire (lymphopénie, carence en immunoglobulines), anémie ;
– amyotrophie, fatigabilité ;
– troubles cutanés avec escarres, retard à la cicatrisation ;
– troubles digestifs ;
– troubles cardiovasculaires, à risque vital.

■ Prise en charge (*fig. 110-2*) :
– globale : traitement de la cause, traitement des complications, traitement de l'état nutritionnel et correction des troubles hydroélectrolytiques ;
– efficacité à réévaluer quotidiennement (relevé alimentaire, pesée…) ;
– le traitement de l'état nutritionnel est un renforcement du contenu calorique et protéique, une correction des carences ;
– moyens thérapeutiques : alimentation orale, nutrition entérale, nutrition parentérale ;
– en cas de dénutrition sévère : risque de syndrome de renutrition lié à une hypophosphorémie, avec risque vital. 0

■ Alimentation orale :
– à toujours privilégier ; 0
– augmentation des apports alimentaires spontanés, en favorisant les apports protéiques et les aliments à forte teneur en calories ;
– à adapter au patient : son apport de base, ses goûts, sa culture, ses capacités de mastication ;
– peut nécessiter le recours à des compléments nutritionnels oraux (CNO) : suppléments diététiques qui apportent une quantité importante de calories et de protéines dans un faible volume.

Fiche Dernier tour

Niveau 1
24 premières heures

IMC < 18,5
Et/ou : Perte de poids (2 % en 1 semaine, 5 % en 1 mois, 10 % en 6 mois)

Non → Stop (poids 1 fois/semaine)

Oui ↓

Niveau 2
48 premières heures

NRI (index de Buzby)
1,519 × Albuminémie [g/l] + 0,417 (Poids actuel/Poids usuel)

> 97 % → Stop (poids 1 fois/semaine ± prise alimentaire)

83, 5 % à 97,5 %
Dénutrition modérée

< 83, 5 %
Dénutrition grave

Niveau 3

Intervention diététique
Évaluation des prises alimentaires
Supplément ± Nutrition artificielle
Mobiliser le patient
Pesée hebdomadaire

Discussion Nutrition artificielle
Intervention équipe nutrition :
PH et diététicien
Nutrition artificielle dans le respect de l'éthique

Facteurs aggravants :
– prises alimentaires insuffisantes
– terrain
– affections agressives
– durée d'hospitalisation

Fig. 110-2. Stratégie de dépistage de la dénutrition chez l'adulte hospitalisé en court séjour ou soins de suite et de rééducation (recommandations du PNNS).
IMC, index de masse corporelle ; NRI, indice de risque nutritionnel ; PH, praticien hospitalier ; NA, nutrition artificielle.

- Alimentation entérale :
  – recours si l'alimentation orale ne permet pas d'atteindre les besoins nutritionnels (en complément de l'alimentation orale) et en cas d'alimentation *per os* impossible ;
  – principe : apport nutritionnel par l'intermédiaire d'une sonde placée dans la partie supérieure du tube digestif ;
  – type d'alimentation : différents types possibles, le plus souvent mélange polymérique normo- ou hyperénergétique, sous forme d'une alimentation entérale nocturne ;
  – contre-indication : occlusion intestinale, péritonite ;
  – complications : pneumopathie d'inhalation, à prévenir par la position semi-assise et par un faible débit ; diarrhées.
- Alimentation parentérale :
  – indication limitée : recours en cas d'insuffisance intestinale aiguë ou chronique, pour restaurer ou maintenir un état nutritionnel normal ;
  – principe : perfusion intraveineuse des nutriments, le plus souvent par voie centrale ;
  – type : nutrition complète (glucide, lipide et protéines + eau et micronutriments) ;
  – complication : infection (+++) avec risque de septicémie, à prévenir par des règles d'asepsie stricte ;
  – nécessité d'apporter les micronutriments en plus des poches de nutrition entérale.

This page intentionally left blank

ITEM 129 bis

Dyslipidémies

	Tour 1	Tour 2	Tour 3	Dernier tour
Date				

OBJECTIFS

- Diagnostiquer les principales dyslipidémies primitives et secondaires.
- Connaître les recommandations pour la prise en charge des dyslipidémies.

LIENS TRANSVERSAUX

Orientation diagnostique et clinique

ITEM 1 La relation médecin-malade. L'annonce d'une maladie grave. La formation du patient atteint de maladie chronique. La personnalisation de la prise en charge médicale.

ITEM 3 Le raisonnement et la décision en médecine. La médecine fondée sur des preuves. L'aléa thérapeutique.

ITEM 4 Évaluation des examens complémentaires dans la démarche médicale : prescriptions utiles et inutiles.

ITEM 27 Contraception.

ITEM 54 Vieillissement normal : aspects biologiques, fonctionnels et relationnels. Données épidémiologiques et sociologiques. Prévention du vieillissement pathologique.

Complications

ITEM 128 Athérome : épidémiologie et physiopathologie. Le malade polyathéromateux.

ITEM 129 Facteurs de risque cardiovasculaire et prévention.

ITEM 131 Artériopathie oblitérante de l'aorte et des membres inférieurs ; anévrysmes.

ITEM 132 Angine de poitrine et infarctus myocardique.

ITEM 133 Accidents vasculaires cérébraux.

ITEM 134 Néphropathie vasculaire.

ITEM 186 Asthénie et fatigabilité.

ITEM 83 Hépatites virales. Anomalies biologiques hépatiques chez un sujet asymptomatique.

ITEM 268 Pancréatite aiguë.

ITEM 309 Électrocardiogramme : indications et interprétations.

Diagnostic étiologique

ITEM 85 Infection à VIH.

ITEM 130 Hypertension artérielle de l'adulte.

ITEM 181 Iatrogénie. Diagnostic et prévention.

ITEM 233 Diabète sucré de type 1 et 2 de l'enfant et de l'adulte. Complications.

ITEM 225 Arthropathie microcristalline.

ITEM 220 Adénome hypophysaire.

ITEM 248 Hypothyroïdie.

ITEM 253 Insuffisance rénale chronique.

ITEM 258 Lithiase biliaire et complications.

ITEM 328 Protéinurie et syndrome néphrotique chez l'enfant et chez l'adulte.

Traitement

ITEM 59 La personne âgée malade : particularités sémiologiques, psychologiques et thérapeutiques.

ITEM 167 Thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses Cadre réglementaire de la prescription thérapeutique et recommandations.

ITEM 169 L'évaluation thérapeutique et les niveaux de preuve.

ITEM 170 La décision thérapeutique personnalisée. Observance médicamenteuse.

ITEM 171 Recherche d'un terrain à risque et adaptation thérapeutique. Interactions médicamenteuses.

ITEM 179 Prescription d'un régime diététique.



Sujets tombés au concours de l'Internat et aux ECN : 1996, 1998, 2000, 2004, 2006

- 1996 :

L'étude Cholest est un essai thérapeutique évaluant un hypolipémiant en prévention secondaire de l'insuffisance coronarienne. Elle a été conçue et commencée en 1991, avant que l'on dispose des résultats des études d'inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase comme la simvastatine (étude 4S) et la pravastatine (étude West of Scotland). Il était prévu d'inclure dans l'étude 5 000 patients hypercholestérolémiques (cholestérol total compris entre 5,5 et 8 mmol/l, triglycérides ≤ 2,0 mmol/l) de moins de 70 ans, après allocation aléatoire (randomisation), pendant 4 ans, d'un traitement par l'hypolipémiant ou d'un placebo. Le critère de jugement principal était l'incidence sur 4 ans des décès quelle qu'en soit la cause et des infarctus du myocarde non fatals (critère combiné).

1) Serait-il envisageable de réaliser l'étude Cholest aujourd'hui en utilisant exactement le même protocole ?

- 1998 :

Un homme de 55 ans consulte car il a présenté à deux reprises quelques heures plus tôt une perte brutale de la vision de l'œil droit, indolore et spontanément régressive en moins de 10 minutes. L'examen clinique est normal. Vous portez le diagnostic de cécité monoculaire transitoire (CMT).

Sur quel axe artériel se situe la lésion responsable de cette CMT ?

1) Quelle conduite pratique proposez-vous ?
2) Quels facteurs de risque recherchez-vous ?
3) Quels traitements préventifs proposez-vous ?
4) Quels sont les deux principaux risques vasculaires qui menacent le patient dans l'avenir ?

- 2000 :

Une femme de 50 ans, ménopausée, consulte pour une dyslipidémie mixte. Elle a des antécédents familiaux d'infarctus du myocarde (chez son père à 50 ans). Elle a une alimentation riche en graisses saturées, mange peu de fruits et de légumes, rarement de la salade et modérément des féculents. Elle pèse 82 kg pour une taille de 1,60 m. Son tour de taille est de 105 cm. Sa pression artérielle est à 160/110 mmHg. L'intoxication tabagique est évaluée à 15 paquets-années. Le cholestérol total est de 3 g/l [7,74 mmol/l], les triglycérides de 2 g/l [2,28 mmol/l] et le cholestérol-HDL de 0,30 g/l [0,77 mmol/l]. La glycémie à jeun est de 1,20 g/l [6,67 mmol/l]. La glycémie 2 heures après le petit déjeuner est de 2 g/l [11,12 mmol/l].

1) Quels sont les facteurs de risque coronarien de cette femme ?
2) Quelle est la valeur du cholestérol-LDL calculé ? Précisez son mode de calcul et interprétez sa valeur.
3) L'hypertriglycéridémie chez cette malade est-elle un facteur de risque coronarien ?
4) Quelles sont les erreurs diététiques de cette personne ?
5) Chez cette femme, quel est le facteur lipidique limitant pour la prescription du traitement hormonal substitutif de la ménopause ? Comment le corriger pour permettre sa prescription ?

- 2004 :

Homme de 65 ans, baisse brutale de la vision de l'œil droit lors d'une quinte de toux en relation avec une bronchite évoluant depuis 3 jours traitée par amoxicilline, aspirine et paracétamol. Ce patient a un suivi médical irrégulier. Il avait consulté aux urgences médicales quelques mois auparavant pour une furonculose récidivante. À l'examen, poids de 98 kg, taille de 1,72 m, il fume une dizaine de cigarettes par jour, la TA est à 182/102 mmHg, l'acuité visuelle de l'œil droit est inférieure à 1/10, 5/10 à l'œil gauche et l'examen microscopique à la lampe à fente révèle des opacités cristalliniennes corticales. La pression intraoculaire

est à 15 mmHg aux deux yeux. L'examen du fond d'œil est impossible à droite. À gauche, présence de plusieurs hémorragies rétiniennes, exsudats jaunâtres disposés en couronne entourant la macula et pelotons vasculaires dont un est situé en avant de la papille. Les artères ont un reflet cuivré avec des irrégularités de calibre.

1) Quelles sont les pathologies extraoculaires présentées par le patient et/ou que vous recherchez ? Justifiez votre réponse.
2) Quel complément d'examen clinique réalisez-vous ? Quels examens paracliniques extraoculaires demandez-vous en première intention ?
3) Quelle conduite à tenir envisagez-vous sur le plan général, en précisant les modalités ?

- 2006 :
Voir ITEM 233.

CONSENSUS 

- Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique, recommandation de bonne pratique, Afssaps, 8 mars 2005. http://www.afssaps.fr/content/download/3967/39194/version/5/file/dysreco.pdf
- Les examens à pratiquer devant une dyslipidémie, recommandations de la Nouvelle Société Française d'Athérosclérose, mai 2005 http://www.nsfa.asso.fr/spip.php?article1055

POUR COMPRENDRE…

- Le cholestérol est indispensable à la vie : il contribue à la constitution des membranes des cellules, à la synthèse d'hormones.
- Une partie circule dans le sang. L'excès de cette fraction circulante est pathologique.
- Les lipides peuvent être divisés en cholestérol, libre ou estérifié, triglycérides, phospholipides et acides gras. Ils circulent inclus dans des particules plus ou moins volumineuses, les lipoprotéines.
- Cholestérol total = Cholestérol des chylomicrons + des VLDL + des IDL + des LDL + des HDL, avec VLDL, IDL et chylomicrons très dépendants des apports nutritionnels.
- Le diagnostic d'une dyslipidémie est un diagnostic biologique par l'exploration d'une anomalie lipidique (EAL) :
  – après 12 heures de jeûne, aspect du sérum (clair, un peu trouble ou opalescent ou franchement trouble ou lactescent) ;
  – mesure du cholestérol total, du cholestérol-HDL et des triglycérides.
- Formule de Friedwald, pour calculer le LDL-cholestérol : LDL-cholestérol = Cholestérol total – HDL-cholestérol – Triglycérides/5 (en g/l) (formule valable si triglycérides < 4 g/l).
- Hyperlipidémies : le contrôle des fractions lipidiques plasmatiques permet de classer les anomalies lipidiques en différents types. Sont surtout rencontrés en pratique courante trois types d'anomalie :
  – augmentation du cholestérol total ;
  – augmentation des triglycérides ;
  – augmentation des deux.

- Plus de 99 % des dyslipidémies sont athérogènes.
- Dix millions de Français auraient un cholestérol total ≥ 2,5 g/l, et 2 millions ≥ 3 g/l.
- On définit cinq niveaux cibles du LDL-cholestérol en fonction du risque cardiovasculaire en prévention primaire.
- Objectif pour les patients en prévention secondaire : LDL-cholestérol < 1 g/l.
- En cas d'indication à un traitement médical : statines, sauf dans trois circonstances :
  - intolérance aux statines ;
  - LDL-cholestérol < 1 g/l associé à des triglycérides élevés et un HDL-cholestérol bas ;
  - hypertriglycéridémie sévère isolée (triglycérides > 4 g/l).
- Délai pour juger de l'efficacité d'un traitement hypolipémiant : 1 à 3 mois.

I. MÉTABOLISME DES LIPOPROTÉINES

A. Lipides sanguins

Les lipides totaux correspondent à la somme :

- cholestérol (libre et estérifié) ;
- triglycérides ;
- phospholipides ;
- acides gras libres.

1. Cholestérol

- Le cholestérol total est la somme du cholestérol libre et du cholestérol estérifié.
- Le cholestérol estérifié diffère du cholestérol libre par la présence d'un acide gras fixé en position 3 de la chaîne de carbone.

2. Triglycérides

Ils sont formés d'une molécule de glycérol avec fixation d'un acide gras sur les carbones 1, 2 et 3.

3. Phospholipides

Phospholipides sont de structures complexes. L'un des plus importants est la lécithine.

4. Acides gras

- Les acides gras ont un nombre pair d'atomes de carbone chez l'homme, permettant leur catabolisme par β-oxydation.
- Ils sont :
  - saturés (pas de double liaison) ;
  - mono-insaturés (une seule double liaison) ;
  - poly-insaturés (deux doubles liaisons ou plus).
- L'organisme peut synthétiser les acides gras à partir de l'acétylcoenzyme A jusqu'à l'acide linoléique (18 atomes de carbone).
- **Les acides gras essentiels sont les acides gras non synthétisables par l'organisme** et nécessitant un apport alimentaire (par exemple, l'acide arachidonique à 20 atomes de carbone, précurseur des prostaglandines).

5. Lipoprotéines

- Les lipides sont rendus solubles grâce à leur liaison à une fraction protéique, ou apoprotéine.
- La réunion des fractions lipidiques et protéiques constitue les lipoprotéines, composées :
  - d'un noyau : triglycérides + cholestérol estérifié ;
  - d'une couronne périphérique : cholestérol libre + apoprotéines + phospholipides.
- On distingue quatre lipoprotéines principales, définies par les proportions différentes de chaque composant de la lipoprotéine (apoprotéines et lipides) :
  - chylomicrons ;
  - VLDL (*very low density lipoproteins*) ;
  - LDL (*low density lipoproteins*) ;
  - HDL (*high density lipoproteins*).
- Rôle des apoprotéines : structural (charpente des particules), de reconnaissance (récepteurs spécifiques sur la membrane des hépatocytes et des cellules périphériques), activateur ou inhibiteur enzymatique.

B. Métabolisme

1. Absorption

L'absorption des graisses alimentaires concerne avant tout les triglycérides (98 %), un peu le cholestérol (0,5 g par jour) et les phospholipides (2 %).

a) Dans l'estomac

- Le suc gastrique sépare les graisses alimentaires des protéines.
- Le brassage du bol alimentaire entraîne la formation d'une macroémulsion.
- La lipase gastrique hydrolyse partiellement les triglycérides en acides gras et glycérol : formation de 20 % des acides gras libres qui passent dans le duodénum.

b) Dans le duodénum, sous l'ampoule de Vater

- Les sels biliaires transforment la macroémulsion en microémulsion permettant l'action du suc pancréatique où se trouvent trois enzymes principales.
- La lipase pancréatique hydrolyse les triglycérides (en acides gras libres par hydrolyse des trois carbones du glycérol, et en diglycéride ou monoglycérides par hydrolyse d'un ou de deux des trois carbones).
- La phospholipase hydrolyse les phospholipides.
- La cholestérol estérase pancréatique hydrolyse le cholestérol estérifié en cholestérol libre pour son absorption.

c) Dans l'intestin

- Les sels biliaires forment avec les acides gras et les monoglycérides des micelles qui livrent au contact des muqueuses intestinales : acides gras libres, glycérol, monoglycérides, cholestérol, absorbés dans la portion proximale de l'intestin grêle. Diglycérides et triglycérides sont non absorbés.
- Dans les cellules épithéliales des muqueuses intestinales, il y a transformation des gouttelettes lipidiques : resynthèse des triglycérides à partir du glycérol, des acides gras et monoglycérides et synthèse de la fraction protéique (apoprotéine),

permettant la réunion des deux fractions et la formation de la première lipoprotéine, le chylomicron.

■ Les chylomicrons gagnent les vaisseaux lymphatiques puis la grande circulation.

■ Une autre partie des lipides alimentaires gagne directement la veine porte et le foie : les acides gras à chaîne moyenne (10 à 12 atomes de carbone), qui circulent dans le plasma sous forme d'acides gras libres.

■ La synthèse de VLDL a également lieu dans les cellules épithéliales intestinales, constituant 10 % des VLDL totales (le reste est synthétisé dans le foie).

2. Circulation dans le sang : les lipoprotéines

■ Les lipides insolubles circulent sous forme de lipoprotéines (*fig. 129bis-1*), dont il existe quatre formes principales :

– deux formes retrouvées dans le sérum d'un sujet normal après 12 heures de jeûne : LDL et HDL ;

– deux autres retrouvées en postprandial : VLDL et chylomicrons.

■ Les autres lipoprotéines sont des produits de la dégradation des lipoprotéines riches en triglycérides : IDL (*intermediate density lipoproteins*), et remnants des chylomicrons.

a) Métabolisme des chylomicrons

■ Les chylomicrons renferment les triglycérides des graisses alimentaires, donc exogènes.

■ Leur grosse taille n'autorise pas leur passage au travers de l'endothélium vasculaire ; ils sont donc non athérogènes.

■ Formation uniquement dans les cellules de la muqueuse duodénale et jéjunale.

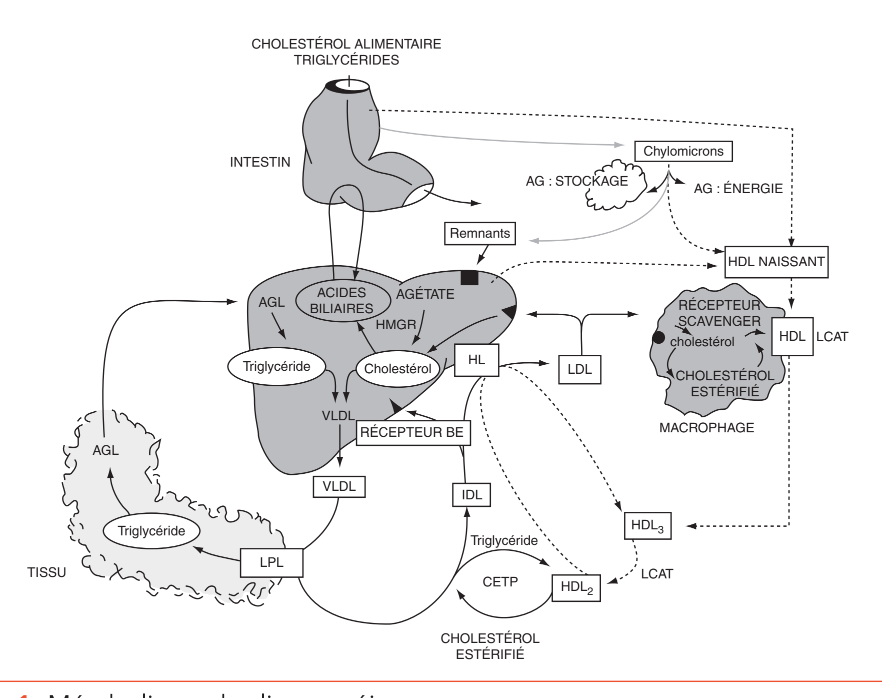


Fig. 129bis-1. Métabolisme des lipoprotéines.
ACAT, acyl-CoA-cholestérol acyltransférase ; AG, acide gras ; AGL, acide gras libre ; CETP, protéine de transfert des esters de cholestérol ; HDL, lipoprotéines de haute densité ; HL, lipase hépatique ; HMGR, HMG-CoA réductase ; IDL, lipoprotéines de densité intermédiaire ; LCAT, lécithine cholestérol acyltransférase ; LDL, lipoprotéines de basse densité ; LPL, lipoprotéine lipase ; VLDL, lipoprotéine de très basse densité.
In : *Diabète et maladies métaboliques*. L. Perlemuter et al., Masson, 2003 : p. 317.

- Ils passent d'abord dans la lymphe puis dans la circulation sanguine, où ils possèdent une demi-vie de quelques minutes.
- Épuration au niveau du tissu adipeux (grâce à la lipoprotéine lipase), du foie, des tissus périphériques.

b) Métabolisme des VLDL

- Les VLDL, particulièrement riches en triglycérides, sont synthétisés :
  – à partir des acides gras provenant de l'hydrolyse des triglycérides des chylomicrons ou de la lipolyse du tissu adipeux ;
  – à partir des résidus glucidiques et à partir des glycérophosphates provenant du glucose et du glycérol plasmatique.
- 90 % des triglycérides des VLDL proviennent du foie et 10 % de l'intestin.
- Elles subissent l'action de la lipoprotéine lipase et sont dégradées en IDL.
- Durant la dégradation, l'apoprotéine B n'est pas échangée, mais les apoprotéines C, E, le cholestérol libre, les esters de cholestérol et les phospholipides sont libérés et transférés à d'autres lipoprotéines, en particulier les HDL.

c) Métabolismes des IDL

- Les IDL proviennent des VLDL.
- Elles sont transformées en LDL grâce à la lipase hépatique.

d) Métabolisme des LDL

- Les LDL transportent 65 % à 70 % du cholestérol.
- Elles se fixent au niveau des membranes des hépatocytes et des autres cellules grâce aux récepteurs des apoprotéines.
- Pathologie : anomalie qualitative (régime trop riche en cholestérol et graisses saturés) ou anomalie quantitative des récepteurs des LDL (la demi-vie des LDL dans le plasma est alors augmentée). Il en résulte un passage dans l'espace sous-endothélial où les LDL sont oxydées puis reconnues par des récepteurs spécifiques macrophagiques et internalisées, rendant le macrophage spumeux.

e) Métabolisme des HDL

- La synthèse a lieu dans le foie et l'intestin.
- Dans la circulation, les HDL s'enrichissent en apoprotéines A des chylomicrons et en cholestérol libre qu'elles captent.
- Les HDL ont un rôle essentiel dans l'épuration des lipoprotéines riches en triglycérides (chylomicrons et VLDL), dans l'estérification du cholestérol, dans le métabolisme cellulaire du cholestérol, en permettant le retour du cholestérol libre des tissus périphériques vers le foie (transport reverse du cholestérol).
- Elles sont captées par le foie, où le cholestérol qu'elles contiennent est éliminé par voie biliaire.

f) Métabolisme des acides gras

- Les acides gras libres représentent une faible fraction de la concentration lipidique plasmatique totale mais sont essentiels car seuls fournisseurs d'énergie.
- Ils circulent liés à l'albumine.
- La libération a lieu au niveau de leur site d'utilisation : foie, muscle, cœur.
- Ils sont fournis par le tissu adipeux en grande partie.

- Si le débit intra-hépatique est supérieur aux capacités de combustion, ils sont mis en circulation sous forme de triglycérides dans les VLDL.

Les lipoprotéines

- Les chylomicrons transportent les triglycérides exogènes.
- Les VLDL transportent les triglycérides endogènes, synthétisés par la cellule hépatique.
- Les LDL dérivent de l'hydrolyse des VLDL et transportent surtout du cholestérol athérogène car celui-ci se dépose sur les parois artérielles.
- Les HDL véhiculent cholestérol et phospholipides ; ils sont antiathérogènes car ils sont catabolisés en sels biliaires.
- Autres : produits de dégradation incomplète des chylomicrons et VLDL.

II. DÉFINITION ET CLASSIFICATION DES DYSLIPOPROTÉINÉMIES

A. Définition et diagnostic

- Les dyslipoprotéinémies sont des augmentations d'une ou plusieurs fractions lipidiques plasmatiques et des diminutions d'autres fractions lipidiques comme le cholestérol des HDL (*tableau 129bis-I*).

0 - Le diagnostic est biologique ITEM 4.



- En première intention, demander une **exploration d'une anomalie lipidique** (EAL), évaluant :
  - l'aspect du sérum à jeun (clair, opalescent ou lactescent) ;
  - le cholestérol total ;
  - le cholestérol des HDL ;
  - les triglycérides plasmatiques.

Tableau 129bis-I. Classification internationale des dyslipoprotéinémies familiales

Type	Aspect du sérum à jeun	Critères de la formule chimique	Anomalie des lipoprotéines	Fréquence parmi les dyslipidémies
I	Surnageant crémeux, infranageant clair	Hypertriglycéridémie majeures : CT normal ou ↑, TG ↑↑↑	Augmentation des chylomicrons	< 1 %
IIa	Clair limpide	Hypercholestérolémie essentielle : CT ↑↑↑, TG normaux	Augmentation des LDL	40 %
IIb	Opalescent, légèrement trouble	Hyperlipidémie mixte : CT ↑↑↑, TG ↑↑ Rapport TG/CT< 2,5	Augmentation des LDL et VLDL	30 %
III	Trouble	Dys-bêtalipoprotéinémie : CT ↑↑, TG ↑↑	Augmentation des IDL et bêta VLDL	< 1 %
IV	Trouble à lactescent	Hypertriglycéridémies endogènes dépendant des graisses : CT ↑, TG ↑↑↑ Rapport TG/CT > 2,5	Augmentation des VLDL	30 %
V	Surnageant crémeux, infranageant opalescent	Hypertriglycéridémie exogène et endogène : CT ↑, TG ↑↑↑	Augmentation des chylomicrons et VLDLD	< 1 %

CT, cholestérol total ; TG, triglycérides.
D'après la classification de Frederickson Levy-Lees (NEJM 1967).



- Le LDL-cholestérol est calculé par la formule de Friedewald :
  - LDL-cholestérol = Cholestérol total – HDL-cholestérol – Triglycérides/5
  - (avec les valeurs en g/l) ;
  - formule applicable si les triglycérides sont inférieurs à 4 g/l.

CONSENSUS

Examens à pratiquer devant une dyslipidémie (NSFA, mai 2005)

- Le diagnostic d'une dyslipidémie repose dans la très grande majorité des cas sur l'EAL (exploration d'une anomalie lipidique).
- *En prévention primaire*, ce bilan est à répéter pour affirmer le diagnostic. Quand les triglycérides sont élevés (*a fortiori* très élevés, supérieurs à 4 g/l), un bilan plus spécialisé se justifie et c'est dans ce cas que des examens complémentaires sont à discuter en milieu spécialisé.
- *En prévention secondaire*, un seul bilan est le plus souvent suffisant car la mise en route du traitement ne doit pas être différée.

B. Classification simplifiée

Il s'avère que 99 % des patients entrent dans trois catégories.

1. Hypercholestérolémie, ou dyslipidémie de type IIa

- *Définition* : Augmentation exclusive des LDL (donc hypercholestérolémie pure), concernant environ 2 % de la population. 0
- Il en existe deux formes :
  - polygénique, en principe non familiale, en rapport avec des erreurs de régime (trop riche en cholestérol et en graisses saturées) ;
  - monogénique familiale, avec trois gradations en fonction du taux de cholestérol total :
    - mineure (2,4 à 4 g/l) ;
    - xanthomatose tendineuse hypercholestérolémique familiale hétérozygote (4 à 6 g/l) ;
    - xanthomatose cutanéo-tendineuse homozygote (6 à 12 g/l).
- Transmission autosomique dominante monogénique.
- Décelable dès la naissance.
- Formule lipidique :
  - sérum clair à jeun, augmentation du cholestérol total par augmentation de la fraction athérogène, ou LDL, et de l'apoprotéine B ; triglycérides normaux, HDL normal ou diminué, de même que l'apoprotéine A1 ;
  - formule stable.
- Possibilité de dépôts de cholestérol visibles à l'œil nu :
  - arc cornéen blanc siégeant à la périphérie de la cornée, n'ayant de valeur que chez les sujets de moins de 60 ans ;
  - xanthelasma jaunâtre, siégeant au niveau des paupières supérieures et/ou inférieures, au voisinage de l'angle interne de l'orbite ;

- plus rarement, dans les hypercholestérolémies marquées (> 3,5-4 g/l), des xanthomes tendineux des extenseurs des doits, des tendons d'Achille ;
- exceptionnellement, dans les formes homozygotes (1 cas sur 1 million) où le cholestérol total est entre 6 et 12 g/l, xanthomes cutanés au niveau des fesses, de la face postérieure des genoux et des coudes et dans les espaces intercommissuraux.

2. Hypercholestérolémie combinée ou mixte, ou dyslipidémie de type IIb

- *Définition* : Hyperlipidémie combinée LDL et VLDL associant hypercholestérolémie et hypertriglycéridémie.
- Transmission génétique autosomique dominante.
- Rarement décelable avant 20 ans.
- Formule lipidique :
  - sérum trouble à jeun, augmentation des triglycérides (des VLDL), du cholestérol total, du LDL-cholestérol et de l'apoprotéine B, et diminution du HDL-cholestérol et de l'apoprotéine A1 (sauf en cas de contraception œstroprogestative, corticothérapie, hypothyroïdie, qui augmentent le HDL-cholestérol) ;
  - formule variable en fonction des conditions diététiques.
- Dépôts de cholestérol possible (arc cornéen, voire xanthélasma, et athérosclérose importante).

3. Hypertriglycéridémie, ou dyslipidémie de type IV

- *Définition* : Hypertriglycéridémie endogène caractérisée par une surcharge plasmatique en VLDL. Les VLDL contenant 25 % de cholestérol, lorsque la surcharge plasmatique en VLDL est importante, la cholestérolémie peut être élevée
O mais <u>le rapport triglycéride/cholestérol est toujours supérieur à 2,5</u>.
- Quatre éléments caractéristiques :
  - absence de xanthomes tendineux ;
  - association à une obésité dans 40 % des cas, à une intolérance aux glucides dans 50 % des cas et à une hyperuricémie ;
  - fréquence élevée dans la population générale (environ 10 %) ;
  - risque cardiovasculaire incertain et toujours discuté.
- Pathogénie : 3 types :
  - dépendante des glucides le plus souvent ; augmentation du débit hépatique des VLDL secondaire à un accroissement de leur nombre et un défaut d'épuration des triglycérides circulants ;
  - dépendante de l'alcool ;
  - hypertriglycéridémie familiale avec triglycérides > 4 g/l, de transmission autosomique dominante, rarement décelable avant 20 ans.
- Formule : sérum trouble à jeun, cholestérol total toujours normal, LDL-cholestérol et apoprotéine B normaux, triglycérides élevés entre 2 et 10 g/l (triglycérides des VLDL), HDL-cholestérol et apoprotéine A1 diminués (sauf en cas de contraception œstroprogestative, corticothérapie, hypothyroïdie).
- Pas de dépôt de cholestérol (rares xanthélasmas).

- Possibilité de syndrome hyperlipémique (axanthomes éruptifs, pancréatite aiguë) dans les types IV majeurs.
- Les hypertriglycéridémies majeures (> 10 g/l) sont à risque de pancréatites aiguës. 0

4. Autres dyslipidémies

- La dys-bêtalipoprotéinémie, ou type III :
  - sérum trouble à jeun ; augmentation importante et équilibrée du cholestérol total et des triglycérides ;
  - rare : 1 cas sur 5 000 à 10 000.
- L'hyperchylomicronémie, ou type I :
  - hypertriglycéridémie exogène avec sérum lactescent à jeun, élévation des triglycérides, cholestérol total quasi normal ;
  - dépendance alimentaire aux graisses, absence congénitale de lipoprotéine lipase ou déficit de son activateur ;
  - forme exceptionnelle : 1 sur 1 million ;
  - la seule dyslipidémie non athérogène.
- L'hyperlipoprotéinémie de type V : aussi rare que la précédente, dépendance aux graisses et aux glucides.
- Les hypolipoprotéinémies : hypo-alphalipoprotéinémies primaires (par déficit en apoAI/CIII, maladie de Tangier, déficit familial en LCAT, maladie des yeux de poisson) sont à risque d'athérosclérose précoce.

5. Dyslipoprotéinémies secondaires

Fréquentes, elles peuvent régresser par traitement de l'affection causale.

a) Diabète sucré ITEM 233

- Un tiers des diabétiques a une hypertriglycéridémie.
- En cas de déséquilibre glycémique, les diabétiques de type 1 ont une hypertriglycéridémie, une diminution du HDL et une augmentation des LDL-cholestérol.
- Les diabétiques de type 2 ont une hypertriglycéridémie dès le stade de l'intolérance au glucose :
  - augmentation des VLDL et IDL ;
  - pas d'anomalie quantitative des LDL-cholestérol, mais LDL plus athérogènes (petites et denses) ;
  - diminution du HDL-cholestérol ;
  - glycation des apoprotéines, les rendant plus athérogènes.

b) Goutte ITEM 225

- Augmentation significative des taux de cholestérol total et des triglycérides.
- Dans les hyperlipidémies idiopathiques familiales, l'exploration systématique du métabolisme des purines montre une fréquence augmentée des crises de goutte, des crises de colique néphrétique et d'hyperuricémie, surtout dans les dyslipidémies des types IIb, III et IV (hypertriglycéridémies endogènes).

c) Hypothyroïdie primaire ITEM 248

- Les hormones thyroïdiennes interviennent à plusieurs niveaux dans le métabolisme lipidique (régulation de la synthèse de l'enzyme clé de synthèse du

cholestérol, l'HMG-CoA réductase ; augmentation du catabolisme du cholestérol en acides biliaires).

- La carence en hormone thyroïdienne entraîne une hypercholestérolémie pure de type IIa avec, parfois, une hypertriglycéridémie associée.
- Le traitement par hormone thyroïdienne normalise les paramètres lipidiques en rétablissant l'euthyroïdie.
- L'hypothyroïdie secondaire à une insuffisance hypophysaire entraîne une carence en hormones thyroïdiennes moins profonde donc des troubles métaboliques plus discrets (en général, augmentation du cholestérol-HDL).

d) Autres endocrinopathies ITEMS 220, 130

- Les affections endocriniennes avec hypersécrétion d'hormones lipolytiques provoquent une augmentation des acides gras libres plasmatiques. Il en résulte une augmentation du flux intra-hépatique des acides gras libres et un accroissement de la synthèse hépatocytaire de VLDL (syndrome de Cushing, phéochromocytome, acromégalie).
- Le traitement de la dyslipidémie correspond au traitement de la maladie causale.

e) Cholestase ITEM 258

D'origine intra-hépatique ou extra-hépatique, l'obstruction biliaire provoque une augmentation du cholestérol total et des phospholipides ; la concentration des triglycérides et des acides gras libres est normale.

f) Syndrome néphrotique et insuffisance rénale chronique ITEMS 252, 328

- Augmentation du cholestérol total et, surtout, des triglycérides plasmatiques.
- Une perfusion d'albumine qui corrige l'hypoalbuminémie efface les anomalies lipidiques.
- Dans l'insuffisance rénale chronique sans syndrome néphrotique : anomalies lipidiques dans 50 % des cas par augmentation de la synthèse hépatique de VLDL.

g) Autres pathologies

- Dysglobulinémies, glycogénoses, porphyrie, sida.
- Hypolipoprotéinémies secondaires se rencontrant dans les hyperthyroïdies, les insuffisances hépatiques avancées, l'anorexie mentale et la dénutrition.

h) Dyslipidémies iatrogènes ITEM 181

- Corticothérapie : effets lipolytiques et augmentation de la synthèse hépatique de triglycérides, d'où résulte une hypertriglycéridémie endogène de type IV ; le HDL-cholestérol est en général augmenté.
- Ciclosporine (++) : hypercholestérolémie prépondérante, avec interaction médicamenteuse prévisible sous statine.
- Œstrogénothérapie ITEM 27 :
  - œstrogènes seuls : augmentation des HDL-cholestérol et des triglycérides ;
  - œstroprogestatifs : les œstrogènes augmentent les triglycérides et le HDL-cholestérol, les progestatifs norstéroïdes androgéniques diminuent le HDL-cholestérol ; les microprogestatifs et les œstroprogestatifs minidosés ne modifient pas significativement le bilan lipidique ;

– grossesse : augmentation du cholestérol total et des triglycérides inéluctable et progressive, surtout au troisième trimestre; persistance possible pendant 6 à 8 semaines après l'accouchement.

- Traitement antihypertenseur :
  – diurétiques et bêtabloquants : augmentation des triglycérides et diminution du HDL;
  – alphabloquants : diminution du cholestérol total et des LDL, augmentation du HDL.
- Rétinoïdes : hyperlipidémie combinée avec augmentation du cholestérol total, du LDL, des triglycérides et diminution du HDL-cholestérol.
- Antirétroviraux anti-VIH : ITEM 85
  – les dyslipidémies sont fréquentes;
  – le VIH et les traitements utilisés pour le traiter favorisent les hyperlipidémies, notamment les hypertriglycéridémies parfois sévères;
  – il convient de tenter d'optimiser le traitement en identifiant une combinaison antirétrovirale ayant la même efficacité et un effet dyslipidémiant moindre;
  – en cas d'échec, ces patients doivent être traités sur la même base que les autres patients, en choisissant les hypolipémiants présentant un faible risque d'interactions médicamenteuses avec les traitements du sida.

III. CIRCONSTANCES DE DIAGNOSTIC

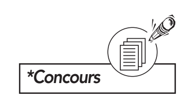
1. Signes cliniques évocateurs

a) Dépôts et autres symptômes d'hyperlipémie

- Dépôts de cholestérol :
  – arc cornéen;
  – xanthelasma;
  – xanthomes tendineux;
  – xanthomes cutanés.
- Syndrome des plis palmaires : coloration jaune des plis palmaires, pathognomonique du type III.
- Syndrome hyperlipémique :
  – xanthomatose éruptive avec petites papules jaunâtres sur le thorax et l'abdomen;
  – hépatomégalie en faveur d'une stéatose;
  – pancréatite aiguë.

b) Complications ischémiques

Les territoires coronariens et vasculaires cérébraux sont les deux sièges d'élection des complications cardiovasculaires ischémiques liées aux dyslipidémies; l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs et la thrombose de la veine centrale de la rétine en sont d'autres ITEMS 131, 132, 133, 134.



c) Pancréatite

Si les triglycérides sont supérieurs à 10 g/l, la survenue d'une pancréatite est possible (situations possibles dans les dyslipidémies des types I, IV et V) ITEM 268.



d) Autres troubles métaboliques

Diabète sucré latent, hyperuricémie, goutte.

2. Mise en évidence d'une anomalie biologique lors d'un examen systématique ou lors d'une complication cardiovasculaire

- Augmentation du cholestérol total > 2 g/l.
- Augmentation des triglycérides > 1,5 g/l.
- Diminution du HDL-cholestérol < 0,4 g/l.
- Augmentation du LDL-cholestérol par rapport à l'objectif du patient.

3. Mise en évidence d'une anomalie biologique lors d'une enquête génétique

- Enquête familiale le plus tôt possible en cas de dyslipidémie de type IIa.
- Dépistage dès l'âge de 20 ans pour les hypertriglycéridémies endogènes de type IIb III et IV.
- Méthode de dépistage : faire pratiquer à jeun l'exploration d'une anomalie lipidique avec aspect du sérum, mesure du cholestérol total, des triglycérides, du HDL-cholestérol et calcul du LDL-cholestérol.

IV. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

Principes généraux des traitements

- Objectifs : faire régresser la plaque d'athérome ou ralentir sa progression et diminuer la morbi-mortalité cardiovasculaire ITEMS 3, 169.
- Traitement à vie, à évaluer régulièrement et à adapter aux résultats ITEM 1.
- Traitement individualisé ITEM 170 :
  - A. Vérification du caractère primaire de la dyslipidémie.
  - B. Évaluation du risque cardiovasculaire.
  - C. Définition des objectifs thérapeutiques concernant le bilan lipidique.
  - D. Moyens thérapeutiques : règles hygiéno-diététiques toujours et traitement médicamenteux.
  - 0 E. Traitement des autres facteurs de risque cardiovasculaire.
  - F. Surveillance :
    - de l'efficacité du traitement ;
    - de la tolérance ;
    - de l'équilibre des autres facteurs de risque cardiovasculaire (toujours une glycémie à jeun mais pas d'autre bilan en absence de symptômes).
  - G. Recherche de complications.

A. Vérification du caractère primaire de la dyslipidémie

- Éliminer grossesse, hypothyroïdie, syndrome néphrotique, insuffisance rénale chronique, cholestase, diabète.
- Éliminer une dyslipidémie secondaire par un bilan biologique.
- Éliminer une dyslipidémie iatrogène : corticothérapie, ciclosporine, œstrogènes, rétinoïdes, certains bêtabloquants, diurétiques, antirétroviraux anti-VIH.

Bilans biologiques

- Bilan biologique de base en cas d'anomalie lipidique :
  - recherche d'un diabète : 2 glycémies à jeun successives ;
  - recherche d'une dyslipidémie secondaire :
  - TSH ;
  - gamma-GT et phosphatases alcalines ;
  - créatininémie ;
  - protéinurie, s'il y a un point d'appel.
- Bilan biologique en vue d'un traitement médicamenteux : ASAT, ALAT (et CPK s'il y a un facteur de risque de pathologie musculaire).

B. Évaluation du risque cardiovasculaire

1. Facteurs de risque cardiovasculaire ITEM 129

- Âge :
  - homme de 50 ans ou plus ;
  - femme de 60 ans ou plus ou ménopausée.
- Antécédents familiaux de maladie coronaire précoce :
  - infarctus du myocarde ou mort subite avant 55 ans chez le père ou chez un parent du 1er degré de sexe masculin ;
  - infarctus du myocarde ou mort subite avant 65 ans chez la mère ou chez un parent du 1er degré de sexe féminin.
- Tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans.
- Hypertension artérielle permanente traitée ou non.
- Diabète de type 2 traité ou non.
- HDL-cholestérol < 0,40 g/l [1,0 mmol/l], quel que soit le sexe.

2. Facteur protecteur

- HDL-cholestérol > 0,60 g/l [1,5 mmol/l] : soustraire alors « un risque » au score de niveau de risque.

C. Définition des objectifs thérapeutiques concernant le bilan lipidique



(*Fig. 129bis-2.*)

1. Prévention primaire

Objectifs correspondants au nombre de facteurs de risque. 0

- 0 facteur de risque → LDL-cholestérol < 2,20 g/l [5,7 mmol/l] ;
- 1 facteur de risque → LDL-cholestérol < 1,90 g/l [4,9 mmol/l] ;
- 2 facteurs de risque → LDL-cholestérol < 1,60 g/l [4,1 mmol/l] ;
- > 2 facteurs de risque → LDL-cholestérol < 1,30 g/l [3,4 mmol/l] ;
- patients à haut risque cardiovasculaire : voir ci-après.

2. Prévention secondaire et patients à haut risque cardiovasculaire

Objectif LDL-cholestérol < 1 g/l. 0



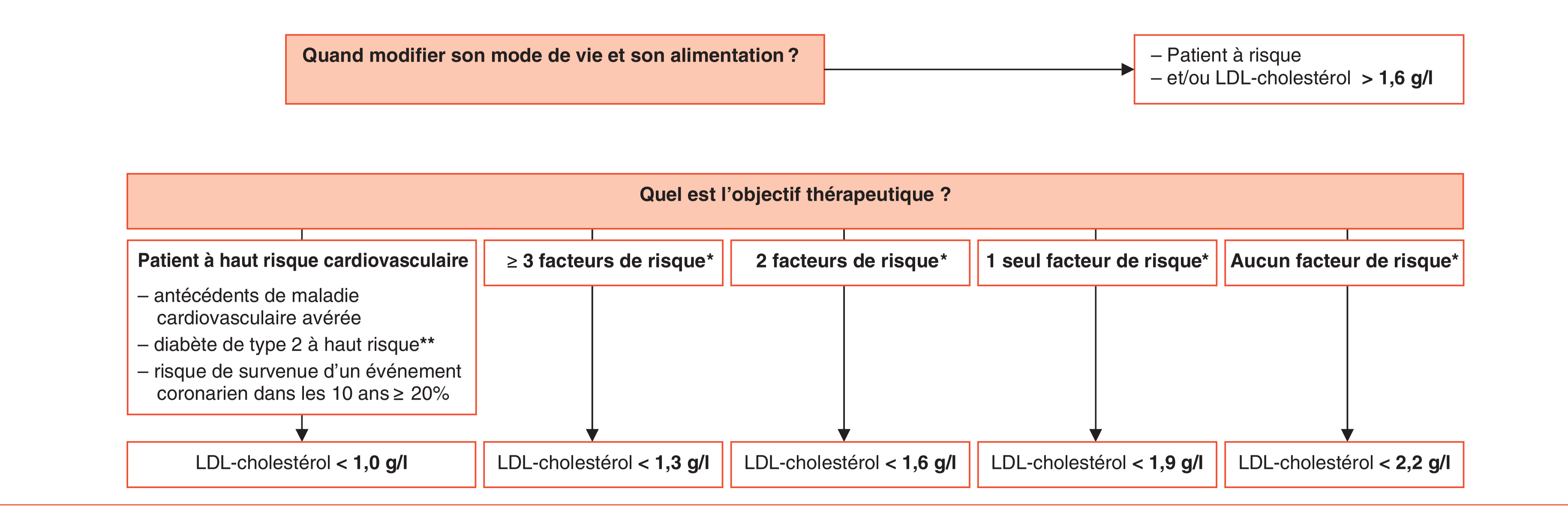


Fig. 129bis-2. Prise en charge du patient dyslipidémique (Afssaps, 2005).

*Concours

* Facteurs de risque cardiovasculaire associés à une dyslipidémie :
• âge :
– homme de 50 ans ou plus ;
– femme de 60 ans ou plus ;
• antécédents familiaux de maladie coronaire précoce :
– infarctus du myocarde ou mort subite avant 55 ans chez le père ou chez un parent du 1er degré de sexe masculin ;
– infarctus du myocarde ou mort subite avant 65 ans chez la mère ou chez un parent du 1er degré de sexe féminin ;
• tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans ;
• hypertension artérielle permanente traitée ou non traitée (*se reporter aux recommandations spécifiques*) ;
• diabète de type 2 traité ou non traité (*se reporter aux recommandations spécifiques*) ;
• HDL-cholestérol < 0,40 g/l (1,0 mmol/l) quel que soit le sexe.

Facteur protecteur :
• HDL-cholestérol ≥ 0,60 g/l (1,5 mmol/l) : soustraire alors « un risque » au score de niveau de risque.

** Diabète de type 2 à haut risque :
• atteinte rénale ;
• ou au moins deux des facteurs de risque suivants :
– âge ;
– antécédents familiaux de maladie coronaire précoce ;
– tabagisme ;
– hypertension artérielle ;
– HDL-cholestérol < 0,40 g/l ;
– microalbuminurie (> 30 mg/24 heures).

Patients à haut risque cardiovasculaire :

- patients ayant des antécédents :
  - de maladie coronaire avérée (angor stable et instable, revascularisation, infarctus du myocarde, infarctus du myocarde silencieux documenté);
  - de maladie vasculaire avérée (accident vasculaire cérébral ischémique, artériopathie périphérique à partir du stade II);
- patients diabétiques de type 2, sans antécédent vasculaire mais à haut risque cardiovasculaire défini par :
  - une atteinte rénale (protéinurie > 300 mg/24 heures ou clairance de la créatinine < 60 ml/min);
  - ou au moins deux des facteurs de risque cardiovasculaire suivants :
    - âge : homme de 50 ans ou plus; femme de 60 ans ou plus ou ménopausée;
    - antécédents familiaux de maladie coronaire précoce : infarctus du myocarde ou mort subite avant 55 ans chez le père ou chez un parent du 1er degré de sexe masculin; infarctus du myocarde ou mort subite avant 65 ans chez la mère ou chez un parent du 1er degré de sexe féminin;
    - tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans;
    - hypertension artérielle permanente traitée ou non;
    - HDL-cholestérol < 0, 40 g/l [1,0 mmol/l], quel que soit le sexe;
    - microalbuminurie (> 300 μg/24 heures);
- patients ayant un risque > 20 % de faire un événement coronarien dans les 10 ans (risque calculé à partir d'une équation de risque).

D. Moyens thérapeutiques ITEM 167

1. Règles hygiéno-diététiques ITEM 179

- Quand? Toujours.
- Comment?
  - régime adapté, visant à modifier le comportement nutritionnel;
  - associé à la pratique d'exercices physiques réguliers.





- Régime diététique adapté à la dyslipidémie :
  - dyslipidémie de type IIa : régime pauvre en cholestérol (œufs, abats, porc, mouton, beurre, crème, fromage), en graisses saturées (viandes grasses, charcuterie, lait, laitages, fromage), riches en graisse poly- et mono-insaturées (huile d'olive, tournesol, mais, noix, pépins de raisin, soja, colza);
  - dyslipidémie de type IIb : régime sans glucides à index glycémique élevé et riche en graisses poly- et mono-insaturés;
  - dyslipidémie de type IV : régime sans glucides à index glycémique élevé et riche en graisses poly- et mono-insaturés;
  - dyslipidémie de type III : régime sans glucides à index glycémique élevé et riche en graisses poly- et mono-insaturés;
  - dyslipidémie de type I : seule dyslipidémie nécessitant un régime hypolipidique (graisses saturées, poly-insaturées et mono-insaturées).

■ Pour toutes les dyslipidémies, afin d'augmenter le HDL-cholestérol :
- limiter la consommation d'alcool ;
- pratique régulière d'exercice physique.



Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique (Afssaps, mars 2005)

- La prescription d'hypolipémiants n'est pas justifiée chez de nombreux patients ayant un risque cardiovasculaire faible.
- Le traitement diététique est la base de la prise en charge de ces patients.

Règles de base

1. Limiter l'apport en acides gras saturés (graisses d'origine animale), au profit des acides gras mono- ou poly-insaturés.
2. Augmenter la consommation en acides gras poly-insaturés oméga 3 (poissons).
3. Augmenter la consommation de fibres et de micronutriments naturellement présents dans les fruits, légumes et produits céréaliers.
4. Limiter l'apport de cholestérol alimentaire, voire l'utilisation d'aliments enrichis en stérols végétaux.

2. Méthodes médicamenteuses

■ Quand ?
- lorsque le LDL-cholestérol reste supérieur à l'objectif thérapeutique après 3 à 6 mois de diététique bien conduite chez un patient en prévention primaire ;
- d'emblée chez un patient en prévention secondaire, après une complication ischémique ou en cas de risque équivalent.

■ Comment ? Les principales classes d'hypolipémiants indiquées dans la prise en charge des différentes dyslipidémies sont (*tableau 129bis-II* ; *fig. 129bis-3*) :
- les statines ;
- les fibrates ;
- les résines ;
- les inhibiteurs de l'absorption intestinale du cholestérol.

a) Médicaments agissant sur la synthèse du cholestérol : inhibiteur de l'HMG-CoA réductase, ou statines

■ Inhibiteurs spécifiques de l'hydroxy-méthyl-glutaryl-CoA (HMG-CoA) réductase, enzyme assurant l'étape limitante de la synthèse du cholestérol.

■ Effet :
- abaissement dose-dépendant du cholestérol de type LDL allant de 20 % à 50 % ; diminution des triglycérides mais de moindre importance, de 15 % à 30 % ;
- diminution de la fréquence des accidents coronaires, infarctus du myocarde, des pontages, des angioplasties, avec réduction de la mortalité par coronaropathies et de la mortalité globale toutes causes confondues, en prévention primaire et secondaire.

Tableau 129bis-II. Méthodes médicamenteuses de traitement des dyslipidémies

	Statines	Fibrates	Inhibiteur de l'absorption intestinale du cholestérol	Résine échangeuse d'ions
Mécanisme d'action	Inhibiteur de l'HMG-CoA réductase (synthèse du cholestérol)	Activateur de la lipoprotéine lipase (augmentation du métabolisme des lipoprotéines riches en triglycérides)	Inhibiteur sélectif de l'absorption intestinale de cholestérol	Diminue l'absorption intestinale des acides biliaires et du cholestérol alimentaire
Effets sur les lipides	↓↓ LDL de 20 à 50 % ↓↓ CT ↓ TG 15-30 % ↑ HDL faible	↓↓ TG ↓ LDL ↓ CT ↑ HDL	↓↓ LDL de 20 % ↓↓ CT ↑ HDL ↓ TG	↓↓ LDL de 20 % ↓↓ CT ↑ HDL ↑ TG
Indication	D'emblée en prévention secondaire En cas de LDL-cholestérol supérieur à l'objectif après échec des mesures diététiques	Hypertriglycéridémie sévère isolée (TG > 4 g/l) Triglycérides > 2 g/l avec LDL-cholestérol < 1 g/l	En association avec une statine en cas d'objectif de LDL-cholestérol non atteint sous statine seule En monothérapie en cas d'intolérance ou de contre-indication aux statines	En association avec une statine en cas d'objectif de LDL-cholestérol non atteint sous statine seule
Contre-indications	Grossesse Maladie hépatique	Grossesse, Insuffisance rénale Maladie hépatique	Grossesse Maladie hépatique	Hypertriglycéridémie Lithiase biliaire
Effets secondaires	Élévation des transaminases Douleurs musculaires, rhabdomyolyse	Élévation des transaminases, lithiase biliaire Douleurs musculaires, rhabdomyolyse	Troubles digestifs	Constipation
Précautions	Risque d'interactions médicamenteuses (sauf pravastatine) Surveillance ASAT, ALAT Surveillance CPK si risque musculaire	Augmentation de l'action des AVK et du Dihydan® Surveillance ASAT, ALAT Surveillance CPK si risque musculaire	Surveillance ASAT, ALAT	Diminution de l'absorption de nombreux médicaments (prise 1 h 30 avant ou après tout médicament)

CT, cholestérol total ; TG, triglycérides.

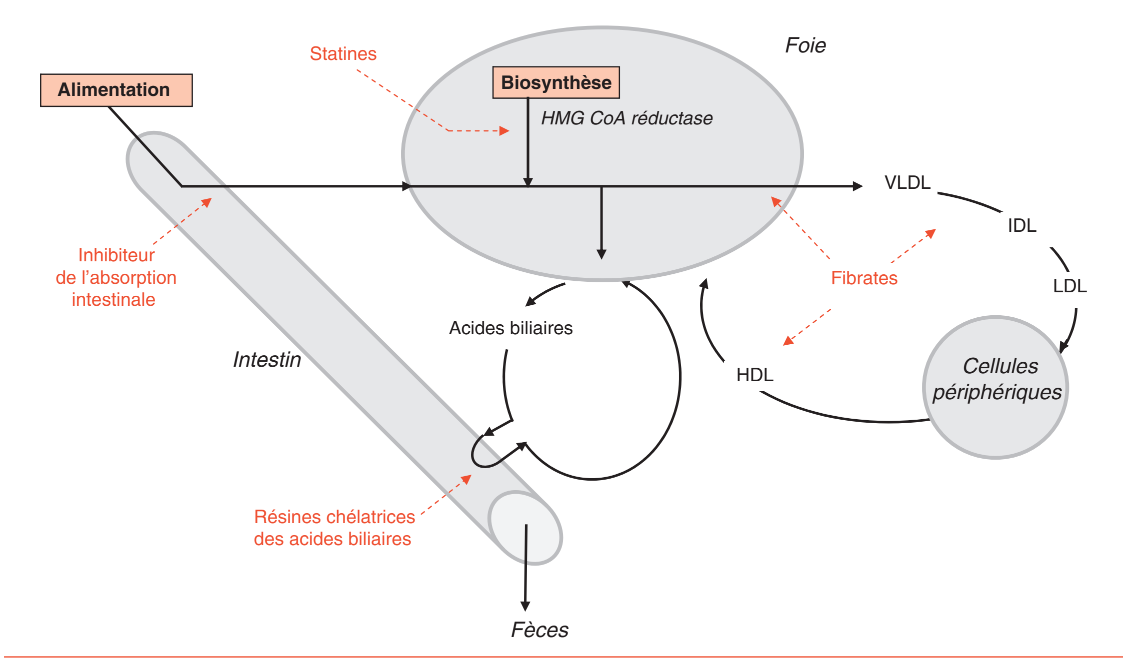


Fig. 129bis-3. Mécanismes d'action des principaux traitements des hyperlipidémies.

- Indications : toute hypercholestérolémie pure ou mixte, après échec des mesures hygiéno-diététiques en prévention primaire et d'emblée en prévention secondaire.
- Précaution : l'activité de la HMG-CoA réductase étant plus importante la nuit que le jour, les inhibiteurs doivent être pris de préférence le soir au coucher.
- Effets indésirables :
  - troubles hépatiques (élévation des transaminases) ITEM 83;
  - douleurs et faiblesse musculaires (dosage de la créatine phosphokinase).
- Contre-indication : grossesse.

b) Médicaments agissant sur le catabolisme des lipoprotéines : les fibrates

- Activateurs de la lipoprotéine lipase conduisant à une diminution de la synthèse hépatique des lipoprotéines riches en triglycérides (VLDL et LDL) et à une augmentation de leur catabolisme.
- Effet : diminution faible du cholestérol sanguin mais nette des triglycérides en agissant sur les VLDL.
- Indications : LDL-cholestérol < 1 g/l associé à des triglycérides élevés et à un HDL-cholestérol bas ; hypertriglycéridémie sévère isolée (triglycérides > 4 g/l).
- Effets indésirables les plus fréquents :
  - digestifs : dyspepsie, flatulence, augmentation des transaminases, hépatomégalie, lithiase biliaire ITEM 83;
  - musculaires : crampes, faiblesse musculaire, myosite, myalgie, élévation de la créatine-phosphokinase, exceptionnellement rhabdomyolyse ITEM 186;
  - divers : fatigue, prise de poids, alopécie.
- Précaution : potentialisateur de l'effet des anticoagulants oraux, il est alors recommandé de diminuer la dose de l'AVK d'un tiers et de contrôler plus fréquemment l'INR.
- Contre-indication : grossesse.

c) Activateurs indirects du catabolisme du cholestérol : les résines échangeuses d'ions (colestyramine)

- Résine échangeuse d'anions qui diminue l'absorption intestinale des acides biliaires et du cholestérol alimentaire et stimule les récepteurs hépatiques des LDL.
- Effet :
  – au bout d'une dizaine de jours de traitement, chute du cholestérol d'environ 20 % par abaissement des LDL ;
  – abaissement accompagné d'une élévation (au moins transitoire) des triglycérides : la colestyramine ne doit pas être utilisée en cas d'hypertriglycéridémie.
- Indication : hypercholestérolémie isolée (par augmentation des LDL) en association à un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase.
- Effet indésirable fréquent : constipation avec flatulences et stéatorrhée.
- Précautions :
  – en raison de sa non-spécificité vis-à-vis des acides biliaires, elle empêche l'absorption intestinale de tous les médicaments à fonction acide, diurétiques, antivitamine K, anti-inflammatoires non stéroïdiens et des vitamines A, D, E, K, dont l'absorption est favorisée par les sels biliaires ;
  – d'où : prise 2 à 4 heures après les autres médicaments ITEM 181.

d) Inhibiteurs de l'absorption intestinale du cholestérol : l'ézétimibe

- Inhibiteur sélectif de l'absorption intestinale de cholestérol et de certains phytostérols au niveau de la muqueuse intestinale.
- Effet : diminution de près de 20 % la concentration de LDL cholestérol plasmatique.
- Indication : en complément d'une statine en cas d'hypercholestérolémie.

e) Autres

- L'acide nicotinique (Niaspan LP®) :
  – effet : diminution du LDL-cholestérol, augmentation du HDL-cholestérol, diminution des triglycérides ;
  – effets indésirables : bouffées de chaleur, dyspepsie, nausées, vomissements, diarrhée, hépatotoxicité, aggravation du diabète, troubles oculaires : amblyopie toxique et œdème maculaire ;
  – l'association acide nicotinique-statine augmente le risque de rhabdomyolyse.
- Inhibiteurs de l'absorption intestinale des acides gras (orlistat) :
  – inhibiteur des lipases gastrique et pancréatique ;
  – effet : diminution de l'absorption digestive des lipides qui sont éliminés dans les selles ; donc, diminution des triglycérides, mais faible et avec perte de poids ;
  – effets indésirables : troubles digestifs, selles huileuses, suintement anal, gaz.

En pratique :

- Les statines sont le traitement de choix pour la majorité des patients :
  – d'emblée pour les patients en prévention secondaire ou à risque cardiovasculaire élevé ;



– après 3 à 6 mois en cas d'objectif de LDL-cholestérol non atteint malgré un régime diététique bien conduit.

- En cas d'intolérance aux statines : indication à un traitement par ézétimibe et/ou colestyramine et/ou fibrates et/ou acide nicotinique.
- Les fibrates sont indiqués dans de rares cas en première intention :
  – si les triglycérides sont entre 2 g/l et 4 g/l malgré les mesures hygiéno-diététiques et chez un patient à faible risque cardiovasculaire ;
  – si triglycérides sont supérieurs à 4 g/l avec un LDL-cholestérol < 1 g/l.

3. Cas particuliers ITEM 171

- Femme enceinte : pas de traitement, car augmentation physiologique du cholestérol.
- Enfant en bas âge : débuter le traitement assez tôt, par un régime dès l'âge de 2 ans. En cas d'objectif non atteint sous régime, nécessité d'une prise en charge en service spécialisé.
- Personnes âgées de plus de 80 ans ITEM 59, les critères justifiant la prolongation du traitement en prévention primaire sont :
  – le cumul de facteurs de risque ;
  – l'absence de comorbidité ;
  – une bonne tolérance du traitement.
- L'initiation du traitement n'est pas recommandée après 80 ans en prévention primaire.

E. Traitement des autres facteurs de risque



CONSENSUS

Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique (Afssaps, mars 2005)

La prise en charge d'une dyslipidémie doit être associée à celle des autres facteurs de risque cardiovasculaire.

- Arrêt du tabac.
- Traitement du diabète : diabète à rechercher chez tout patient présentant une dyslipidémie en réalisant deux glycémies à jeun.
- Traitement de l'hypertension artérielle.
- Pratique d'une activité physique régulière.
- Régime hypocalorique en cas de surpoids.

F. Surveillance

1. Surveillance de l'efficacité du traitement hypolipémiant

- Bilan lipidique 2 ou 3 mois après la mise en route du traitement, afin de vérifier que les objectifs lipidiques sont atteints.

- Informer le patient de ces objectifs.
- Si les objectifs thérapeutiques sont atteints : bilan lipidique 1 à 2 fois par an.
- Si les objectifs thérapeutiques ne sont pas atteints : modification de la thérapeutique et bilan lipidique de contrôle 2 mois plus tard, jusqu'à l'obtention des objectifs thérapeutiques.
- Si l'objectif thérapeutique n'est pas atteint aux doses usuelles, en plus de rappeler les mesures diététiques, il faut augmenter les posologies conformément à l'AMM du médicament, changer de statines ou associer deux hypolipémiants de deux classes différentes et complémentaires : statine et ézétimibe, statine et résine pour un LDL-cholestérol supérieur à l'objectif, statine et acide nicotinique pour LDL-cholestérol et HDL-cholestérol bas.

2. Surveillance de la tolérance du traitement hypolipémiant (pour statine et fibrate)

- Tolérance clinique : douleurs musculaires en particulier.
- Tolérance biologique :
  - dosage des transaminases :
    - avant instauration du traitement et dans les 3 mois suivants puis une fois par an ;
    - arrêt du traitement en cas d'augmentation des transaminases > 3 fois la normale persistante à 1 mois ; 0
  - dosage des CPK, non systématique :
    - avant de débuter le traitement s'il y a un risque musculaire (insuffisance rénale, hypothyroïdie, antécédents personnels ou familiaux de maladie musculaire génétique, antécédents personnels d'effet indésirable musculaire avec un fibrate ou une statine, abus d'alcool, âge supérieur à 70 ans d'autant plus qu'il existe d'autres facteurs de risque musculaire) ;
    - en urgence, seulement en cas de myalgies et/ou de situation à risque majoré (associations médicamenteuses, comorbidités, antécédent d'intolérance) ;
    - arrêt du traitement en cas d'augmentation des CPK > 5 fois la normale ; recontrôle si CPK > 3 fois la normale avec arrêt des activités sportives ; surveillance rénale et hydratation si CPK > 10 fois la normale. 0

G. Recherche de complications

- En cas de douleurs abdominales : recherche d'une pancréatite aiguë en urgence. 0
- Recherche des complications cardiovasculaires :
  - surveillance cardiovasculaire annuelle, comportant un interrogatoire et un examen clinique à la recherche de signes évocateurs d'une atteinte coronaire ou vasculaire ;
  - ECG de repos indispensable s'il existe une symptomatologie évocatrice ;
  - épreuve d'effort :
    - non indiquée chez les sujets asymptomatiques lors du diagnostic d'une hypercholestérolémie ;
    - indiquée en cas de symptomatologie évocatrice d'une ischémie myocardique ;
  - mesure de l'épaisseur intima-média par échographie-Doppler artérielle pour dépistage et évaluation de l'athérosclérose en cas de point d'appel (souffle vasculaire).

Fiche Dernier tour

Dyslipidémies

Métabolisme des lipides

■ Absorption des graisses alimentaires par l'intestin avec mise en circulation de la première lipoprotéine : le chylomicron.
■ Dans la circulation, action de la lipoprotéine lipase qui transforme les lipides des chylomicrons en molécules plus petites, reconnues par un récepteur situé au niveau de la membrane des cellules hépatiques.
■ Synthèse par le foie et mise en circulation d'une nouvelle lipoprotéine, la VLDL, qui subit l'action de la lipoprotéine lipase et est transformée successivement en IDL et LDL.
■ Les LDL contiennent le mauvais cholestérol; elles sont reconnues par des récepteurs cellulaires spécifiques et sont détruites *in situ*.
■ Les HDL contiennent le bon cholestérol car elles captent le cholestérol libre au niveau des cellules de l'organisme et le ramènent au foie, où il est ensuite détruit en acides biliaires, éliminés dans les selles ou récupérés par le cycle enéro-hépatique.

Définition et classification des dyslipidémies

■ Définition biologique à partir d'une anomalie lipidique mise en évidence sur l'EAL (exploration d'une anomalie lipidique) à deux reprises en prévention primaire.
■ EAL : mesure du cholestérol total, des triglycérides, du HDL-cholestérol, description de l'aspect du sérum à jeun et calcul du LDL-cholestérol par la formule de Friedewald (si triglycérides < 3,4 g/l) :
- LDL-cholestérol (g/l) = Cholestérol total (g/l) – HDL-cholestérol (g/l) – Triglycérides (g/l)/5.

■ À réaliser après 12 heures de jeûne.
■ Chez un sujet sans facteur de risque, le bilan lipidique considéré normal est :
- LDL-cholestérol < 1,60 g/l;
- Triglycérides < 1,50 g/l;
- HDL-cholestérol > 0,40 g/l.

■ Classification des hyperlipoprotéinémies primitives : voir *tableau 129bis-III*.
■ Dyslipoprotéinémies secondaires et médicamenteuses : voir *tableau 129bis-IV*.

Dépistage

■ En réalisant une exploration d'une anomalie lipidique (EAL) : **0**
- chez les sujets à risque cardiovasculaire (antécédents personnels de pathologie cardiovasculaire athéroscléreuse ou présence d'un facteur de risque d'athérosclérose);
- chez les patients à risque d'hyperlipidémie (antécédents familiaux d'hyperlipidémie chez un parent du 1[er] degré, présence de dépôts lipidiques extravasculaires ou de douleurs abdominales récurrentes, traitement ou pathologie susceptible d'induire une hyperlipidémie);
- chez les enfants en cas d'hypercholestérolémie familiale, de dépôts lipidiques extravasculaires, de stéatose hépatique ou d'une rétinite pigmentaire, à la recherche d'une abêtalipoprotéinémie, de pancréatite, ou en cas d'antécédent cardiovasculaire précoce dans la famille.

■ En cas de normalité, ce bilan sera renouvelé tous les 5 ans, sauf s'il y a un changement des habitudes alimentaires, un changement de traitement médicamenteux, un événement cardiovasculaire ou une prise de poids.

Fiche Dernier tour

Tableau 129bis-III. Classification internationale de Fredericksson des hyperlipoprotéinémies primitives (simplifiée)
Six types (I à VI avec IIa et IIb) dont trois principales correspondant à 99 % des dyslipidémies.

Type	Aspect du sérum à jeun	Critères de la formule chimique	Anomalie des lipoprotéines	Fréquence parmi les dyslipidémies	Signes cliniques autres que l'athérome	Aspect génétique des formes familiales
IIa	Clair limpide	Hypercholestérolémie essentielle CT ↑↑↑ TG normaux	Augmentation des LDL	40 %	Dépôts de cholestérol : – arc cornéen – xanthelasma jaunâtre – xanthomes tendineux (> 3,5 g/l) – xanthomes cutanés (> 6 g/l)	Transmission autosomique dominante monogénique Décelable dès la naissance Trois gradations : – mineure (2,4 à 4 g/l) – xanthomatose tendineuse hypercholestérolémique familiale hétérozygote (4 à 6 g/l) – xanthomatose cutanéo-tendineuse homozygote (6 à 12 g/l)
IIb	Opalescent, légèrement trouble	Hyperlipidémie mixte : CT ↑↑↑ TG ↑↑	Augmentation des LDL et VLDL	30 %	Dépôts de cholestérol : – arc cornéen – voire xanthélasma	Transmission autosomique dominante Rarement décelable avant 20 ans
IV	Trouble à lactescent	Hypertriglycéridémie endogène dépendant des graisses : CT ↑ TG ↑↑↑	Augmentation des VLDL	30 %	Rares xanthelasma Pancréatites aiguës	Transmission autosomique dominante Rarement décelable avant 20 ans

D'après la classification de Frederickson Levy Lees, NEJM, 1967.

Fiche Dernier tour

Tableau 129bis-IV. Dyslipoprotéinémies secondaires et médicamenteuses

		Hypercholes-térolémie	Hypertrigly-céri-démie	Hyperlipidémie mixte
Dyslipidémie secondaire	Hypothyroïdie	+++		+
	Syndrome néphrotique	+++		++
	Insuffisance rénale chronique		++	+
	Infection par le VIH		++	
	Cholestase	+++		
	Diabète		++	+
	Goutte			++
Dyslipidémie médicamen-teuse	Corticoïde		++	
	Ciclosporine			++
	Œstrogènes per os		++	
	Rétinoïdes		++	
	Interféron α		++	
	Antirétroviraux		+	++

Prise en charge

A. Définir l'objectif lipidique

■ Mesure du nombre de facteurs de risque cardiovasculaire : 0
- âge :
  - homme de 50 ans ou plus ;
  - femme de 60 ans ou plus ou ménopausée ;
- antécédents familiaux de maladie coronaire précoce :
  - infarctus du myocarde ou mort subite avant 55 ans chez le père ou chez un parent du 1er degré de sexe masculin ;
  - infarctus du myocarde ou mort subite avant 65 ans chez la mère ou chez un parent du 1er degré de sexe féminin ;
- tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans ;
- hypertension artérielle permanente traitée ou non ;
- diabète de type 2 traité ou non ;
- HDL-cholestérol < 0,40 g/l [1,0 mmol/l], quel que soit le sexe ;
- facteur protecteur :
  - HDL-cholestérol > 0,60 g/l [1,5 mmol/l] ;
  - soustraire alors « un risque » au score de niveau de risque.

■ Objectif du LDL-cholestérol en prévention primaire : 0
- 0 facteur de risque → LDL-cholestérol < 2,20 g/l [5,7 mmol/l] ;
- 1 facteur de risque → LDL-cholestérol < 1,90 g/l [4,9 mmol/l] ;
- 2 facteurs de risque → LDL-cholestérol < 1,60 g/l [4,1 mmol/l] ;
- > 2 facteurs de risque → LDL-cholestérol < 1,30 g/l [3,4 mmol/l] ;
- haut risque cardiovasculaire (antécédents de maladie cardiovasculaire avérée, diabète de type 2 à haut risque, risque > 20 % de faire un événement coronarien dans les 10 ans)

→ LDL-cholestérol < 1 g/l [2,6 mmol/l].

■ Objectif du LDL-cholestérol en prévention secondaire

→ < 1 g/l [2,6 mmol/l]. 0

B. Affirmer le diagnostic

■ En prévention primaire : refaire une EAL pour affirmer le diagnostic (faire alors 2 glycémies à jeun pour éliminer un diabète, qui modifie l'objectif lipidique).

Fiche Dernier tour

■ En prévention secondaire, traitement d'emblée.
■ En cas d'hypertriglycéridémie > 4 g/l, un bilan plus spécialisé se justifie (électrophorèse lipoprotéines).
C. Éliminer une dyslipidémie secondaire
■ Bilan à la recherche d'une dyslipidémie secondaire avec : TSHus, glycémie à jeun, créatinine, ASAT, ALAT, gamma-GT et phosphatases alcaline, protéinurie et β-HCG en fonction de la clinique. 0
■ Vérifier l'absence de dyslipidémie iatrogène (corticothérapie, ciclosporine, antirétroviraux anti-VIH, œstroprogestatifs, rétinoïdes).
D. Traiter la dyslipidémie
■ Règles hygiéno-diététiques toujours, à adapter au mode de vie du patient, à vie : 0
- règles de base :
  - 1. limitation de l'apport en acides gras saturés (graisses d'origine animale), au profit des acides gras mono- ou poly-insaturés ;
  - 2. augmentation de la consommation en acides gras poly-insaturés oméga 3 (poissons) ;
  - 3. augmentation de la consommation de fibres et de micronutriments naturellement présents dans les fruits, légumes et produits céréaliers ;
  - 4. limitation du cholestérol alimentaire ;
  - 5. limiter la consommation d'alcool ;
  - 6. pratiquer une activité physique régulière comme la marche rapide quotidienne pendant 30 minutes ;
- traitement diététique en monothérapie pour une période minimum de 3 mois pour les patients en prévention primaire ;
- au décours :
  - objectif thérapeutique atteint : poursuite des mesures hygiéno-diététiques (objectifs simples, peu nombreux et adaptés à chaque patient) ;
  - objectif thérapeutique non atteint au-delà de 3 mois d'un régime diététique bien conduit : introduction d'une thérapeutique médicamenteuse visant à obtenir une diminution supplémentaire du LDL-cholestérol, en complément du traitement diététique.

■ Traitement médicamenteux (voir *tableau 129bis-II*) :
- en cas d'indication à un traitement médical, traitement par statines sauf dans trois circonstances : 0
  - intolérance aux statines ;
  - LDL-cholestérol < 1 g/l associé à des triglycérides élevés et un HDL-cholestérol bas ;
  - hypertriglycéridémie sévère isolée (triglycérides > 4 g/l) ;
- dans ces deux derniers cas : traitement par fibrates ;
- commencer par une posologie faible et augmenter en fonction de l'efficacité et de la tolérance ;
- avant tout traitement : 0
  - dosage des transaminases ;
  - dosage des CPK en cas de facteurs de risque musculaire (insuffisance rénale, hypothyroïdie, antécédents personnels ou familiaux de maladie musculaire génétique, antécédents d'effets indésirables musculaires avec un fibrate ou une statine, abus d'alcool, âge supérieur à 70 ans).

E. Traiter les autres facteurs de risque cardiovasculaire 0
■ Arrêt du tabac.
■ Régime en cas de surpoids.
■ Traitement et équilibre du diabète.
■ Traitement d'une hypertension artérielle.
■ Activité physique régulière, limiter la sédentarité.

Fiche Dernier tour

F. Surveiller

- Efficacité du traitement : EAL 1 à 3 mois après le début du traitement puis tous les 3 à 12 mois en fonction du contexte.
- Tolérance du traitement : O
  - transaminases 1 à 3 mois après le début du traitement médicamenteux; arrêt si > 3 N;
  - CPK si symptômes :
  - arrêt du traitement si symptômes ou CPK > 5 N;
  - si CPK > 10 N : surveillance rénale et hydratation;
  - si CPK > 3N : arrêt des activités sportives et surveillance.

G. Rechercher les complications

- Examen cardiovasculaire annuel à la recherche des complications cardiovasculaires. O
- ECG annuel.
- Épreuve d'effort ou échographie-Doppler artérielle avec mesure de l'épaisseur intima-média au moindre symptôme cardiovasculaire.
- En cas de douleurs abdominales dans un contexte d'hypertriglycéridémie, rechercher une pancréatite aiguë en urgence (lipasémie).

ITEM 179

Prescription d'un régime diététique

	Tour 1	Tour 2	Tour 3	Dernier tour
Date				

OBJECTIFS

- Argumenter les facteurs favorisant l'adhésion aux régimes diététiques.
- Principes de prescription des principaux régimes.

LIENS TRANSVERSAUX

Orientation diagnostique et clinique

ITEM 16 Grossesse normale. Besoins nutritionnels d'une femme enceinte.

ITEM 24 Allaitement et complications.

ITEM 56 Ostéoporose.

ITEM 83 Hépatites virales. Anomalies biologiques hépatiques chez un sujet asymptomatique.

ITEM 110 Besoins nutritionnels et apports alimentaires de l'adulte. Évaluation de l'état nutritionnel. Dénutrition.

ITEM 111 Sport et santé. Aptitude aux sports chez l'enfant et chez l'adulte. Besoins nutritionnels chez le sportif.

ITEM 129 Facteurs de risque cardiovasculaire et prévention.

ITEM 130 Hypertension artérielle de l'adulte.

ITEM 174 Prescription et surveillance des anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens.

ITEM 175 Prescription et surveillance des antithrombotiques.

ITEM 225 Arthropathie microcristalline.

ITEM 228 Cirrhose et complications.

ITEM 229 Colopathie fonctionnelle.

ITEM 233 Diabète sucré de type 1 et 2 de l'enfant et de l'adulte. Complications.

ITEM 250 Insuffisance cardiaque.

ITEM 253 Insuffisance rénale chronique.

ITEM 254 Insuffisance respiratoire chronique.

ITEM 255 Insuffisance surrénale.

ITEM 259 Lithiase urinaire.

ITEM 267 Obésité de l'enfant et de l'adulte.

ITEM 269 Pancréatite chronique.

ITEM 280 Reflux gastro-œsophagien chez le nourrisson, chez l'enfant et chez l'adulte. Hernie hiatale.

ITEM 300 Constipation chez l'enfant et l'adulte (avec le traitement).

ITEM 328 Protéinurie et syndrome néphrotique chez l'enfant et chez l'adulte.

Traitement

ITEM 1 La relation médecin-malade. L'annonce d'une maladie grave. La formation du patient atteint de maladie chronique. La personnalisation de la prise en charge médicale.



Sujets tombés aux concours de l'Internat et aux ECN : 1996, 1997, 1998, 2000, 2001, 2006, 2008, 2009

- 1996 :

  Un garçon de 5 ans est hospitalisé pour des douleurs abdominales diffuses, presque permanentes. Il n'a pas vomi et les selles sont normales. À l'examen clinique, la température est normale, l'abdomen est souple, sans douleur focalisée. Il n'y a pas de syndrome méningé. On retrouve uniquement une orchite, un purpura pétéchial avec des éléments différents au niveau des deux membres inférieurs et des fesses. La bandelette urinaire (sang, protéines et nitrites) est négative. Il pèse 20 kg. La tension artérielle est à 11/7. Lors de l'interrogatoire, la mère nous montre les résultats d'examens faits 48 heures plus tôt en raison d'arthralgies des genoux et des poignets : numération-formule sanguine : 4 550 000 globules rouges/mm^3 avec 12,1 g d'Hb et un VGM à 81 microns cubes ; 8 200 leucocytes/mm^3 dont 72 % neutrophiles, 1 % éosinophiles, 20 % lymphocytes et 7 % de monocytes, 286 000 plaquettes/mm^3. VS : 12 mm à la première heure ; ASLO : 200 UI.

  Une corticothérapie par voie générale est débutée. Quelles mesures adjuvantes y associez-vous ?

- 1997 (sud, dossier 1) :

  Une femme de 65 ans vous consulte pour un syndrome rhumatismal apparu progressivement 3 mois plus tôt et intéressant principalement les deux épaules. Dans ses antécédents, on relève : une tuberculose pulmonaire infiltrative du sommet droit à 50 ans, traitée médicalement, avec une cicatrice fibreuse apicale. Une obésité installée vers la même époque, atteignant 82 kg pour 1,60 m, sans diabète ni hypertension artérielle. Une lithiase vésiculaire opérée à l'âge de 60 ans, à la suite d'un accident de cholécystite aiguë. Les manifestations cliniques actuelles associent :
  - des symptômes douloureux : céphalées fronto-temporales bilatérales superficielles, cervicalgies et douleurs mal localisées des deux régions scapulaires s'exacerbant la nuit, gênant le sommeil ; il existe aussi des crampes douloureuses des mâchoires survenant à la mastication ;
  - des symptômes généraux : fatigue générale intense, anorexie et amaigrissement récent de 4 kg ;
  - une baisse de l'acuité visuelle de l'œil droit depuis 15 jours.

  L'examen clinique met en évidence une raideur douloureuse des épaules et du rachis cervical et une hypersensibilité des muscles de la même région à la palpation. L'artère temporale gauche est dure, sinueuse, et ne bat pas. La vitesse de sédimentation est à 80 mm à la première heure et il existe une importante élévation des α_2-globulines ainsi que de la CRP à 153 mg/l. Vous envisagez la mise en route d'une corticothérapie générale.

  Quelles sont les précautions à prendre chez cette malade avec l'instauration d'une corticothérapie ?

- 1997 (sud, dossier 3) :

  Monsieur P., artisan de 48 ans, a depuis 2 mois, des céphalées postérieures, une asthénie, un essoufflement rapide à la marche, une anorexie responsable d'un amaigrissement de 5 kg, des troubles visuels à type de mouches volantes, et une tendance au saignement avec des ecchymoses faciles. À l'examen existent une pâleur, des petits œdèmes rétromalléolaires, une tachycardie à 110/minute, une pression artérielle à 204/126 mmHg, un souffle systolique de pointe, des râles crépitants des bases, des réflexes ostéotendineux diminués aux membres inférieurs. Le cœur est augmenté de volume sur le cliché thoracique (index cardiothoracique : 0,6). L'ECG montre un rythme sinusal et une hypertrophie ventriculaire gauche avec indice de Sokoloff à 55 mm. L'interrogatoire retrouve une protéinurie découverte au service militaire, jamais surveillée. Les examens paracliniques orientés vers la recherche d'une néphropathie montrent à l'échographie rénale des reins de taille réduite (7,5 et 8 cm de grand axe) et, au plan biologique :
  - dans le sang : créatinine : 810 µmol/l ; urée : 52 mmol/l ; acide urique : 485 µmol/l ; potassium : 5,6 mmol/l ; sodium : 134 mmol/l ; bicarbonates : 16 mmol/l ; protéines : 62 g/l ; calcium : 1,8 mmol/l ; phosphore : 2,5 mmol/l ; hémoglobine : 7,2 g/100 ml ;
  - dans les urines : protéines 2,5 g/24 heures ; pas de germes ; sodium : 56 mmol/l/24 heures ; potassium : 50 mmol/l/24 heures.
  - Comment traiter les anomalies phosphocalciques ?

- 1998 :

  Un attaché commercial de 40 ans présente une hyperlipoprotéinémie découverte après survenue d'un infarctus du myocarde chez son frère à 43 ans. De plus son père est décédé subitement à 45 ans. Il s'agit d'un ancien sportif de bon niveau, non tabagique, de 85 kg pour 175 cm, avec ratio taille/hanches 0,9. Pression artérielle : 130/80 mmHg. Il est asymptomatique ; l'examen cardiovasculaire comportant un ECG

de repos et d'effort est normal. Il existe un discret arc cornéen, sans xanthome cutané ou tendineux. Le bilan biologique contrôlé s'établit ainsi : cholestérol total : 2,96 g par litre; HDL-cholestérol : 0,35 g par litre; LDL-cholestérol : 1,90 g par litre; triglycérides : 1,40 g par litre; sérum clair; glycémie à jeun : 0,90 g par litre; sans aucune autre anomalie. Après enquête et conseils diététiques observés, le résultat demeure insuffisant 3 mois plus tard : cholestérol total : 2,75 g; HDL : 0,30 g; triglycérides : 1,30 g. Le poids est stable. On prescrit alors 4 sachets (16 g) de Questran® (colestyramine) par jour. Ce médicament est mal toléré et l'observance est médiocre.
Citez les quatre principes de base de la prescription diététique proposée à ce patient.

- 2000 :

Madame Paule B., 47 ans, consulte son médecin traitant à l'occasion d'une douleur du gros orteil évocatrice d'une crise de goutte. Ses antécédents sont représentés par une protéinurie dépistée depuis l'âge de 35 ans, en médecine du travail, conduisant à la mise en évidence d'un rein unique gauche congénital, en hypertrophie compensatrice. La pression artérielle était de 160/95 mmHg au repos, la protéinurie à 0,70 g/24 heures, de type glomérulaire, la créatinine plasmatique à 133 μmol/l (normale 45–110). Madame B. a ensuite négligé sa surveillance et une consultation récente de son médecin a montré : un poids à 75 kg pour une taille de 1,60 m, l'existence d'une crise de goutte du gros orteil, une HTA à 170/105 mm Hg. Les examens biologiques aussitôt réalisés montrent une créatinine plasmatique à 507 μmol/l (normale 45–110), une urée à 26 mmol/l (normale 3–6), une uricémie à 487 μmol/l (normale 180-360), un taux d'hémoglobine à 11,5 g/dl (normale 12–16), des triglycérides à 3 mmol/l (normale 0,4–1,5) et une protéinurie à 1,3 g/l.

1) À la suite de la découverte du rein unique, quels types de traitements auraient pu limiter l'aggravation de l'insuffisance rénale? Indiquez brièvement les modalités pratiques de ce(s) traitement(s).
2) Quelles sont les mesures nutritionnelles à prendre chez cette malade et pourquoi?
3) Quel traitement proposez-vous pour l'hypertriglycéridémie?

- 2001 :

Une patiente de 29 ans vous consulte car elle se plaint depuis 5 mois de douleurs articulaires de rythme inflammatoire diffuses et de myalgies. Elle signale également l'existence d'une photosensibilité et d'un syndrome de Raynaud apparu depuis 3 ans. Dans les antécédents, on note une phlébite sus-poplitée du membre inférieur droit survenue l'année dernière et traitée pendant 6 mois par des antivitamine K. L'examen clinique est sans particularité en dehors de l'existence d'un masque érythémato-squameux du visage. Les examens biologiques montrent les résultats suivants : NFS : 3 800 leucocytes/mm^3; polynucléaires neutrophiles : 1 400/mm^3; lymphocytes : 700/mm^3; hémoglobine : normale. Plaquettes : 8 900/mm^3. Glycémie à jeun : normale; bilan hépatique : normal; créatinine : 95 μmol/l; VS : 63 mm à la première heure; CRP : 37 mg/1 (normale inférieure à 5 mg/l). La recherche de facteur antinucléaire est positive au 1/164e.

1) Le complément d'investigation biologique précédent n'a pas montré d'anomalie. L'intensité des douleurs articulaires justifie la mise en route d'une corticothérapie. Rédiger précisément l'ordonnance du premier mois de traitement que vous allez remettre à la patiente qui pèse 61 kg (indiquez le nom du corticoïde utilisé, la posologie, les modalités de la prise du traitement, les règles hygiéno-diététiques et les traitements médicamenteux adjuvants).

- 2006 (dossier 2) :

Mr V., âgé de 67 ans, est hospitalisé suite à un malaise accompagné de contracture des mains et d'une gêne respiratoire durant 15 minutes survenu sur la voie publique.
L'anamnèse retrouve qu'il s'agit du troisième épisode de ce type survenu en 6 mois, et qu'il existe par ailleurs une fatigabilité excessive à l'effort, un essoufflement, une anorexie, un amaigrissement de 4 kg (48 à 44 kg pour 1,52 m).
Il signale la présence, depuis plusieurs années, de douleurs abdominales associées à des ballonnements, des flatulences et l'émission de selles molles, parfois pâteuses, abondantes. L'examen clinique note une pâleur cutanéomuqueuse. Le reste de l'examen est normal.
Les premiers résultats du bilan biologique prescrit sont les suivants :

- hémoglobine : 9 g/dl; VGM : 85 μ^3; Hte : 30 %;
- frottis : double population érythrocytaire, microcytaire et macrocytaire;
- globules blancs : 6 500/mm^3; plaquettes : 520 000/mm^3;
- ionogramme sanguin normal; TP : 60 %; protidémie : 60 g/l; albuminémie : 30 g/l;
- cholestérolémie : 3 mmol/l (4 < normale < 6); ferritinémie : 5 ng/ml (diminuée);
- calcémie : 1,85 mmol/l (2 < normale < 2,6).

L'endoscopie œsogastroduodénale montre un aspect en mosaïque au niveau du deuxième duodénum. Les quatre biopsies pratiquées à ce niveau montrent toutes une atrophie villositaire totale de l'épithélium, associée à un allongement des cryptes, une augmentation du nombre des mitoses et un infiltrat lymphocytaire épithélial.
Le bilan complémentaire prescrit donne les résultats suivants :

- hémoglobine : 8,7 g/dl;
- globules blancs : 6 300/mm^3; plaquettes : 650 000/mm^3;
- calciurie sur 3 jours consécutifs : varie entre 1,20 et 1,55 mmol/24 heures (2 < normale < 6,2);
- phosphatases alcalines : 68 UI/l (normale : < 35); gamma-GT : 22 UI/l (normale : < 40 UI/l); protidémie totale : 65 g/l;
- folates : 1 ng/ml (2,4 < normale < 17,5); vitamine B12 sérique : 400 pg/ml (200 < normale < 500);
- électrophorèse des protéines sériques : albumine : 30 g/l; gammaglobulines : 10 g/l; taux normal des immunoglobulines G, A et M sériques;

➤

– anticorps anti-endomysium et anti-transglutaminase de type IgA : positifs ;
– radiographies du bassin et des côtes normales.

Le traitement prescrit est initialement bien suivi et entraîne en 6 semaines une amélioration complète des signes cliniques et biologiques de carence. Un contrôle endoscopique et biopsique du duodénum réalisé un an plus tard atteste d'une quasi-normalisation de la muqueuse duodénale. Trois ans plus tard, le malade revient en consultation. Il se plaint de douleurs abdominales apparaissant 30 à 60 minutes après les repas, localisées au niveau de l'hypocondre droit. Ces douleurs s'accompagnent d'un météorisme abdominal, de borborygmes et d'un arrêt des gaz. Elles cèdent spontanément après 20 à 30 minutes, avec une débâcle gazeuse. On note un amaigrissement de 5 kg. Le traitement prescrit a été interrompu il y a 2 ans, car le malade se sentait « guéri ».

1) Quel traitement a été proposé [*de la maladie cœliaque*] ? Quels en sont les grands principes ?

- 2006 (dossier 5) :
  Voir ITEM 233.
- 2008 :
  Une patiente âgée de 82 ans est hospitalisée pour une fracture du col fémoral droit, survenue à l'occasion d'une chute de sa hauteur en se prenant les pieds dans son tapis. Elle a pu se relever et faire quelques pas. Elle a été ménopausée à 46 ans et n'a jamais eu de traitement hormonal substitutif. Elle a eu une fracture du poignet après une chute de sa hauteur en glissant sur son parquet ciré à l'âge de 65 ans. Elle a par ailleurs des antécédents d'hypercholestérolémie traitée par une statine et des antécédents de dépression ; elle prend un traitement par Temesta® 2,5 mg (lorazépam), ½ cp. matin et midi et 1 cp. le soir, 1 gélule de Prozac® (fluoxétine) 20 mg par jour et ½ cp. de Stilnox® (zolpidem) au coucher. Elle a également un traitement antihypertenseur et un traitement par Modopar® 62,5 mg (1 cp. matin midi et soir) pour une maladie de Parkinson diagnostiquée il y a deux ans. Elle a une cataracte non traitée. Son poids habituel est 44 kg et sa taille était récemment mesurée à 1,60 m. À son arrivée aux urgences, il n'y a pas de déformation du membre inférieur. La mobilisation passive douce de la hanche est possible mais douloureuse.
  La malade n'aime pas le lait et l'enquête alimentaire vous apprend que les seuls produits laitiers qu'elle consomme de façon journalière sont : à midi un yaourt, et le soir deux petits suisses ; elle boit par ailleurs un demi-litre de Volvic.
  1) Ses apports alimentaires calciques vous semblent-ils suffisants ? Justifiez votre réponse.
  Cette patiente ne quitte pratiquement plus son domicile, car la marche devient difficile depuis qu'elle a une maladie de Parkinson. Les résultats des explorations biologiques sont les suivants : protides à 55 g/l avec une albuminémie à 30 g/l ; électrophorèse des protides normale et protéinurie nulle ; créatininémie et phosphorémie normales ; calcémie à 2,10 mmol/l et calciurie basse ; 25-OH-vitamine D3 à 5 µg/l (normale : 10–30 µg/l) ; parathormonémie à 70 pg/ml (normale : 15–60 µg/ml).
  1) Quel diagnostic portez-vous ? Quel traitement préconisez-vous pour corriger ces anomalies ?
- 2009 :
  Un homme de 50 ans se présente aux urgences. Depuis 3 heures, il ressent une douleur lombaire gauche extrêmement violente, qui irradie vers la fosse iliaque gauche, l'aine et les bourses. Il est par ailleurs nauséeux. Il vous dit qu'il a déjà présenté un épisode de colique néphrétique du même côté il y a 2 ans, à la suite duquel il avait éliminé un calcul d'oxalate de calcium. Il est traité depuis 5 ans pour une hypertension artérielle par une association hydrochlorothiazide-énalapril (Corenitec®). L'examen clinique trouve un patient obèse (100 kg pour 1,75 m), en bon état général. L'abdomen est souple, les orifices herniaires sont libres, et la douleur est majorée par la percussion de la fosse lombaire. Les urines sont claires. Les constantes vitales sont normales (FR : 20/min ; FC : 84/min ; TA : 145/80 mmHg ; T° : 37,2 °C). À l'évidence, il s'agit cliniquement d'une récidive de colique néphrétique.
  Il expulse finalement spontanément un calcul 24 heures après son hospitalisation.
  1) Quelles sont les mesures préventives des récidives chez ce malade ?



CONSENSUS

- Aucune conférence de consensus n'existe à ce jour sur ce thème.

POUR COMPRENDRE…

- Régime diététique : c'est une modification de l'alimentation spontanée d'un individu dans le but d'en éliminer les effets nocifs momentanément ou définitivement.
- Un régime alimentaire n'est efficace qu'à condition d'être bien suivi : il faut en expliquer clairement les modalités, les objectifs et les limites. Il faut donc des objectifs réalistes, éviter les interdits et donner des conseils comportementaux personnalisés.

- L'instauration d'un régime diététique nécessite avant toute chose :
  - un diagnostic ;
  - des preuves d'efficacité du régime dans l'affection concernée ;
  - l'absence de contre-indications ;
  - l'adhésion du patient.
- Contextes de prescription de régime diététique : traitement d'une maladie (diabète, obésité), mesures complémentaires de certains traitements médicamenteux (corticoïdes, antivitamine K), certaines situations physiologiques (grossesse) ou pathologiques (insuffisance rénale chronique).

I. RÈGLES DE BASE DE LA PRESCRIPTION D'UN RÉGIME DIÉTÉTIQUE

A. Indication d'un régime diététique

1. Établir le diagnostic

- Le diagnostic doit être établi sur des preuves clinico-biologiques.
- Dans les régimes d'exclusion, comme le régime sans gluten dans la maladie cœliaque, il faut un diagnostic de certitude histologique (atrophie villositaire à la biopsie duodénale) du fait des contraintes d'un tel régime.

2. Avoir des preuves de l'efficacité du régime

- Il faut disposer de preuves que le régime a une efficacité dans l'affection concernée.
- Exemples :
  - diminution des complications de l'obésité ou du diabète ;
  - prévention des récidives d'infarctus dans la maladie coronaire ;
  - prévention des rechutes, de l'ostéoporose ;
  - diminution des risques de cancer dans la maladie cœliaque.
- Sauf exception (régime méditerranéen et récidive d'infarctus), ces preuves sont apportées par des études de faible niveau de preuve.

3. Absence de contre-indications

- Il faut vérifier l'absence de contre-indications : les régimes peuvent avoir des effets secondaires.
- Il faut évaluer les besoins nutritionnels du patient ITEM 110.

B. Convaincre et suivre

- L'adhésion au régime est d'autant meilleure que :
  - l'intérêt du régime a été compris (bénéfices attendus expliqués) ;
  - les modalités ont été personnalisées (à partir de l'interrogatoire alimentaire et des habitudes du patient) ITEM 1 ;
  - les modalités ont été bien détaillées.
- Il faut vérifier régulièrement l'adhésion au régime en évaluant la compréhension du patient, en identifiant les facteurs favorisant son adhésion.

II. PRINCIPES DE PRESCRIPTION DES PRINCIPAUX RÉGIMES

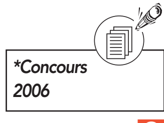
A. Patients diabétiques ITEM 233

1. Diabète de type 2

a) Principes



- La diététique est le premier traitement du diabète de type 2, avant toute prescription médicamenteuse.
- Elle concerne tous les diabétiques de type 2, sans contre-indication.
- L'alimentation doit assurer l'équilibre glycémique et être antiathérogène.



0

- En cas de surcharge pondérale (80 % des patients)*, l'objectif n° 1 est la perte de poids (perte de poids de 5 % à 15 % par rapport au poids maximal).
- Répartition des nutriments :
  - 15 % de protéines ;
  - 45 % à 55 % de glucides ;
  - 30 % à 40 % de lipides.
- Les proportions relatives de glucides et de lipides sont à adapter au bilan lipidique (présence d'une hypertriglycéridémie ou non après correction de l'équilibre glycémique).

Notion d'index glycémique

- Il s'agit d'un critère de classement des aliments contenant des glucides, fondé sur leurs effets sur la glycémie durant les deux heures suivant leur ingestion. Il permet de comparer le pouvoir glycémiant de chaque aliment.
- Pour les diabétiques : il faut limiter les aliments à fort index glycémique, surtout en dehors des repas.
- Exemples d'aliments à :
  - index glycémique faible : la plupart des fruits frais et légumes verts, légumes secs, céréales en grains, chocolat noir riche en cacao, lait et produits laitiers, oléagineux ;
  - index glycémique moyen : produits à base de céréales complètes, bananes, abricots secs, pommes de terre à l'eau ou à la vapeur ;
  - index glycémique élevé : pain blanc, riz blanc, pommes de terre frites ou au four ou chips, confiseries, barres chocolatées, carottes.

b) Modalités

- Lutter contre le surpoids en ne consommant pas plus de 1800 kcal par jour et en pratiquant une activité physique régulière (30 à 60 minutes d'exercice à bon rythme — marche rapide, vélo, natation… — au moins 2 à 3 fois par semaine, à adapter aux possibilités de chacun).
- Connaître les glucides et la notion d'index glycémique.
- Aliments à éviter :
  - glucides à index glycémique élevé : sucre, confiseries, céréales sucrées, sodas ;
  - glucides dans des aliments riches en graisses : biscuits, pâtisseries, gâteaux, viennoiseries, glaces…

■ Privilégier les fibres à chaque repas (légumes, fruits, légumineuses, céréales complètes, avoine, germes de blé…), qui favorisent une baisse de la glycémie et réduisent l'absorption intestinale du cholestérol.

■ Veiller à ne consommer qu'une quantité modérée de matières grasses qui favorisent la prise de poids et veiller à leur qualité, en privilégiant les huiles d'olive, colza, noix, germes de blé, qui sont riches en bons acides gras.

■ Veiller à une ration suffisante en protéines (viandes maigres, produits laitiers allégés, poissons), mais éviter charcuteries et fromages gras.

■ Manger des fruits pour leur apport en micronutriments (vitamines, oligo-éléments, antioxydants) en fin de repas et éviter de les consommer entre les repas.

■ Faire 3 repas par jour avec, éventuellement, une collation à 10 h et une autre vers 16 h, la règle étant de manger plus souvent sans manger davantage.

■ Limiter la consommation d'alcool, source de calories.

■ Supprimer la consommation de tabac.

2. Diabète de type 1

a) Principes

■ Alimentation normale, équilibrée, nécessitant des connaissances de base, notamment sur les index glycémiques, pour adapter le traitement insulinique.

■ Recommandations antiathérogènes par ailleurs.

b) Modalités

■ Régime équilibré.

■ Connaître les notions minimales sur le contenu glucidique des aliments pour adapter l'insulinothérapie :

- pain : 50 % de glucides (1 baguette = 200 g ; 1 pain restaurant = 50 g) ;
- féculents cuits (pâtes, riz, semoule, pommes de terre cuits) : 20 % de glucides ;
- légumes verts : 5 % de glucides (1 portion = 200 g = 10 g de glucides) ;
- 1 portion de fruits (1 pomme, 1 orange, 1 pêche, ½ banane, 1 coupe de fruits rouges…) : 15 g de glucides ;
- racines, tubercules (carottes, navets, betteraves…) : 10 % de glucides ;
- lait : 5 % de glucides (1 bol = 200 ml) ;
- 1 yaourt : 5 g de glucides.

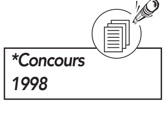
■ Limiter la consommation d'alcool et arrêter le tabac.

B. Régimes des dyslipidémies ITEM 129*bis*

1. Hypercholestérolémie

a) Principes

■ Diminuer la synthèse du cholestérol et les apports en cholestérol, favoriser l'épuration des particules de LDL-cholestérol*.



■ La diététique concerne toutes les hypercholestérolémies.



■ Résultats : baisse moyenne de 10 % à 15 % de la cholestérolémie par la diététique (susceptibilité interindividuelle importante).

b) Modalités

- Réduire de manière importante la consommation de graisses saturées d'origine animale (viande rouge, fromage, charcuterie…) et l'apport de cholestérol alimentaire (charcuteries, œuf, fromage, beurre, abats, cervelle…).
- Éviter la consommation des graisses saturées, particulièrement néfastes, présentes dans les beignets, de nombreuses huiles de cuisson tropicales (huile de coco, huile de palme…), ainsi que les acides gras *trans* issus de graisses végétales partiellement hydrogénées (pâtisseries industrielles).
- Privilégier la consommation d'huiles riches en graisses mono-insaturées (huile d'olive, colza) et poly-insaturées (huile de tournesol, maïs, noix…).
- Privilégier le poisson comme source de protéines animales.
- Augmenter la proportion de fruits et de légumes consommés (les aliments d'origine végétale ne contiennent pas de cholestérol).

2. Hypertriglycéridémie

a) Principes

- Hypertriglycéridémie endogène :
  - objectif : réduire la synthèse endogène des VLDL ;
  - moyens :
    - arrêt de l'alcool (efficacité en quelques jours) ;
    - diminuer la consommation de sucres (efficacité en 3 semaines) ;
    - perte de poids, en cas de surpoids.
- Hypertriglycéridémies exogènes (chylomicrons) :
  - objectifs : limiter l'apport en triglycérides à chaînes moyennes ;
  - moyens : réduction des graisses alimentaires.
- Dyslipidémies mixtes : prise en charge identique à l'hypertriglycéridémie dans un premier temps, puis réévaluation de la dyslipidémie après quelques semaines de régime.

b) Modalités

- Arrêt de l'alcool.
- Limiter la consommation de boissons et d'aliments sucrés (sucre, friandises, pâtisseries, crèmes glacées, crèmes, chocolat, sodas) ; remplacer le sucre par les édulcorants.
- Diminuer la consommation de féculents raffinés (pauvres en fibres) : pain blanc, brioche, croissant, tresse, toast.
- Consommer régulièrement du poisson (2 ou 3 fois par semaine), surtout d'eau froide (par exemple, du saumon, du thon, du maquereau ou du hareng).

C. Régime de l'hypertension artérielle ITEM 130

a) Principes

- Sel : seuls 30 % à 50 % des hypertendus essentiels sont sensibles au sel.
- Alcool : le lien entre HTA et alcool existe pour une consommation de plus de 30 g par jour.

b) Modalités

- Consommation de sel :
  - limitation à 5 ou 6 g par jour ;
  - pas d'adjonction de sel à table ;
  - éviction des viandes et poissons salés ou fumés, des crustacés, charcuteries, fromages à pâte ferme, conserves, plats cuisinés, eaux et boissons gazeuses.
- Limiter la consommation d'alcool.
- Graisses : favoriser la consommation de graisses insaturées, notamment n-3.
- Caféine : réduire la consommation de café.

D. Régime sans sel

ITEMS 130, 220, 250, 255, 320

- Indications : syndrome œdémateux (insuffisance cardiaque, cirrhose décompensée, syndrome néphrotique), HTA.
- Contre-indications : insuffisance surrénale, iléostomie, néphropathie tubulaire. 0

a) Régime sans sel large

- Apport de 1 500 à 2 000 mg de sodium par jour.
- Limiter les sels d'ajout.
- Ne pas consommer : charcuterie, plat industriel, du traiteur, potage industriel, bouillon cube, sauce industrielle (moutarde, ketchup, mayonnaise), conserves, olives, chips, câpres, oignons et cornichons au vinaigre, biscuits apéritifs, viandes et poissons fumés, anchois, mollusques et crustacés, pâtisserie industrielle, beurre salé, demi-sel, margarine, eau gazeuse (Vichy, Badoit, Saint-Yorre).
- Fromage limité à 1 fois par jour.

b) Régime sans sel standard

- Apport de 500 à 800 mg de sodium par jour.
- *Idem* au régime sans sel large + pas de fromage (ou fromage sans sel) et pas de pain traditionnel (ou pain sans sel, biscottes sans sel).

c) Régime sans sel strict

- Apport de sodium de 250 à 300 mg par jour.
- *Idem* au régime sans sel standard + pas de certains légumes (fenouil, côte de blette, épinards, céleri, cresson, betteraves rouges crues, navets, carottes, poireaux) + pas de poissons, œufs, crustacés (ceux qui contiennent plus de 90 mg de sodium).
- Risques d'hyponatrémie et de déshydratation, surtout chez les sujets âgés, si des diurétiques sont prescrits.

E. Régimes des néphropathies

1. Syndrome néphrotique ITEM 320

- Restriction sodée en cas d'œdèmes ; sinon, corriger uniquement les apports excessifs.
- Limiter les apports protidiques à 0,8 g/kg par jour (en cas de surpoids, calculer les apports en fonction du poids correspondant à un IMC de 25 kg/m^2).

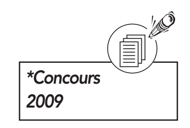
- Limiter les acides gras saturés et augmenter les mono-insaturés, diminuer les glucides à fort index glycémique (risque de dyslipidémie secondaire, qui contribue à l'aggravation de la pathologie rénale).
- Traitement diététique du diabète et/ou du surpoids associé.
- Supplémentation en calcium et vitamine D.

2. Insuffisance rénale chronique (avant dialyse) ITEM 253

- Apports énergétiques à évaluer selon l'IMC, sans être trop restrictif (risque de dénutrition).
- Apports protéiques :
  - en cas d'insuffisance sévère : restriction protidique (0,6 g/kg par jour) ;
  - sinon : apport protidique de 0,8 g/kg par jour pour freiner l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale et prévenir la dénutrition protéique (d'impact pronostique majeur sur la mortalité) ;
  - hypoalbuminémie : augmenter les apports protidiques et dialyser si nécessaire.
- Apports glucidiques : en cas d'insuffisance sévère, éviter les sucres d'index glycémique élevé.
- Apports lipidiques : 5 % à 10 % d'acides gras saturés et 15 % à 20 % d'acides gras insaturés.
- Apports de sodium : restriction sodique < 4 g par jour (lutte contre l'HTA et l'hypervolémie).
- Apports potassiques : restriction potassique en cas d'hyperkaliémie.
- Apports calciques importants pour lutter contre l'hyperparathyroïdie secondaire et l'ostéodystrophie rénale, mais avec peu de produits laitiers (car ils contiennent du phosphore qu'il faut limiter).
- Équilibre acide/base : alcalinisation par eau de Vichy.
- Eau : maintenir une bonne diurèse ; pas de restriction hydrique (surveillance du poids et de la natrémie).
- Fer : nécessaire dès la prescription d'érythropoïétine (lutte contre l'anémie).
- Règles de prévention de l'athérome.

3. Lithiase calcique ITEM 259

O
- Eau : augmenter la diurèse à plus de 2 l/24 heures (Volvic, Évian).
- Protéines :
  - limiter les protéines animales qui augmentent la calciurie et l'oxalurie (apport protidique total de 1 g/kg par jour vérifié par excrétion urique urinaire < 5 mmol/kg par jour) ;
  - restriction en abats riches en purine, pour que l'uricurie soit < 4,8 chez l'homme et < 4,5 chez la femme.
- Glucides : limiter les sucres à index glycémique élevés qui diminuent la réabsorption tubulaire du calcium.
- Énergie : réduire les apports caloriques en cas de surpoids.
- Calcium : pas de restriction calcique, car elle stimule l'absorption des oxalates (lithogènes) sans éviter l'excès de produits calciques.



- Oxalates : limiter les aliments riches en oxalates* (chocolat, café, thé, épinards, oseille, fenouil, cresson, asperges, fruits rouges) ; objectif : oxalurie < 400 µmol/24 heures.
- Sel : limiter les apports en sodium qui stimule la réabsorption tubulaire du sodium et du calcium ; objectifs : natriurèse < 120 mmol/24 heures.
- Apport éventuel de magnésium.

F. Affections rhumatologiques

1. Goutte ITEM 225

a) Objectifs

- Augmenter la diurèse.
- Traiter les désordres métaboliques auxquels l'hyperuricémie est fréquemment associée (obésité, diabète, dyslipidémies)*.

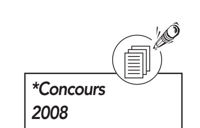
*Concours 2000

- Éviter les crises de goutte en supprimant les boissons alcoolisées et les protéines d'origine animale.
- Fortement limiter les aliments suivants : anchois, sardines, abats, gibier, asperges, oseille.

b) Modalités

- Protides : éviter les aliments riches en purines (viandes en général, mais surtout gibier, abats, bouillon de viande, charcuterie, porc, truite, cabillaud, sardine, anchois, saumon, maquereau, hareng, crustacé).
- Hyperhydratation avec diurèse alcaline : eau de Vichy.
- Alcool : à éviter (1 verre de vin maximum par repas).
- Favoriser la consommation régulière de produits laitiers, qui stimulent l'élimination de l'acide urique.

2. Ostéoporose ITEM 56

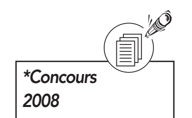


- Augmentation des apports vitaminocalciques*.
- Prévention ou traitement de la dénutrition protéique.
- Arrêt du tabac et limitation de l'alcool.
- La prévention commence dès l'enfance avec une alimentation riche en calcium et des apports suffisants en vitamine D. 0

Apports en calcium

- Apports nutritionnels conseillés en calcium :
  - 1 à 3 ans : 500 mg par jour ;
  - 4 à 9 ans : 800 mg par jour ;
  - 10 à 14 ans : 1 200 mg par jour ;
  - 15 à 18 ans : 1 200 mg par jour ;
  - adulte : 900 mg par jour ;
  - femme de plus de 55 ans : 1 200 mg par jour ;
  - homme de plus 65 ans : 1 200 mg par jour ;
  - femme enceinte : 1 000 mg par jour.

- On trouve 300 mg de calcium dans les portions suivantes :
  - ¼ de litre de lait entier, demi-écrémé ou écrémé ;
  - 80 g de camembert ;
  - 30 g d'emmental ;
  - 300 g de fromage blanc ;
  - 2 yaourts.
- La vitamine D se trouve dans le beurre, et les poissons gras comme le saumon, les sardines.
- Une activité physique régulière est par ailleurs nécessaire pour stimuler la synthèse osseuse et renforcer le tonus musculaire.



G. Régime et corticoïdes ITEM 174

- Apports énergétiques : alimentation normocalorique, hypocalorique si prise de poids*.
- Protéines : 1 g/kg par jour si plus de 50 mg par jour de corticoïdes.
- Glucides : éviter les sucres d'index glycémique élevé.
- Lipides : régime hypocholestérolémiant, 5 % à 10 % d'acides gras saturés et 15 % à 20 % d'acides gras insaturés.



- Sodium : restriction sodique < 4 g par jour indispensable en cas de traitement au long cours et au-dessus d'une certaine dose* (prednisone 15 mg par jour) ; plus strict pour le troisième âge, surtout si l'état cardiaque ou rénal est altéré et en cas d'HTA. Attention aux nombreux aliments riches en sel (charcuterie, fruits de mer, fromages…).
- Potassium : supplémentation potassique au-delà de 8 jours de corticothérapie. Celle-ci doit être envisagée et guidée par le dosage de la kaliémie (aliments riches en potassium : chocolat, banane, avocat, épinards).
- Calcium :
  - au moins 1 200 mg par jour de calcium pour éviter l'apparition d'une ostéoporose ;
  - une supplémentation calcique (avec de la vitamine D) est recommandée en particulier après la ménopause et chez les grands sédentaires.
- Vitamine D : supplémentation en vitamine D (800 UI par jour au total).

H. Régime et traitement par antivitamine K ITEM 175

- Pour l'Afssaps, le traitement par AVK ne justifie pas de suivre un régime particulier.
- Respecter un régime alimentaire équilibré.
- Conseils diététiques pour favoriser un traitement équilibré sous AVK :
  - pas plus d'une portion par jour des aliments suivants : épinards, navets, choux (rouge, frisé, de Bruxelles), brocolis, avocats ;
  - éviter de prendre en grande quantité du thé vert ou du persil ;
  - ne pas modifier l'alimentation habituelle par l'exclusion ou l'apport massif de légumes verts, soja, lentilles, ou de foie ;
  - ne pas consommer d'alcool ou en consommer régulièrement une dose inférieure à 2 verres par jour.

I. Affections digestives

1. Reflux gastro-œsophagien ITEM 280

- Conseils diététiques utiles dans les formes modérées au long cours.
- Limiter la consommation d'alcool et stopper le tabagisme.
- Limiter l'apport en matières grasses et éviter les repas abondants.
- Éviter l'excès de chocolat et de café.
- Traiter le surpoids.

2. Troubles fonctionnels post-chirurgie gastrique

- Vidange gastrique ralentie :
  - fractionnement des repas ;
  - réduction des fibres et des lipides.
- Vidange gastrique accélérée :
  - diminution des glucides à fort index glycémique ;
  - réduction des boissons au cours des repas ;
  - fractionnement des repas ;
  - mastication longue ;
  - augmentation des fibres (pectine).
- Gastrectomie totale ou subtotale : apport de vitamine B12 par voie IM, 1 fois par mois, en plus des recommandations motivées par l'accélération de la vidange gastrique.

3. Hépatites ITEM 83

a) Hépatite virale chronique

- Suppression des boissons alcoolisées. O
- Alimentation équilibrée sans exclusion.
- Éviter ou traiter la surcharge pondérale.

b) Hépatite aiguë

- Suppression des boissons alcoolisées. O
- Alimentation équilibrée, adaptée au degré d'anorexie.

c) Hépatopathie alcoolique

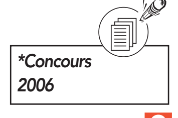
- Arrêt complet et définitif des boissons alcoolisées. O
- Maintenir un apport nutritionnel suffisant, notamment en protéines, en l'absence d'encéphalopathie.
- Au stade de cirrhose :
  - régime pauvre en sodium, apportant environ 3 à 4 g de sel par jour (pas de régime sans sel strict) ;
  - pas de restriction hydrique sauf en cas d'hyponatrémie.
- En cas d'encéphalopathie hépatique spontanée et récidivante : réduction des apports protidiques si le lactulose est insuffisant.
- Supplémentation en zinc et sélénium conseillée (dès le stade d'alcoolodépendance).

4. Pancréatite chronique calcifiante ITEM 268

0 ■ Arrêt de l'alcool total et définitif (pas d'effet seuil).

■ Attention à la dénutrition.

■ Limitation des apports lipidiques uniquement au moment des poussées, à associer à l'opothérapie substitutive (Créon®).



5. Maladie cœliaque : régime sans gluten

0 ■ Suppression totale et définitive du gluten* : blé, seigle, orge et tous les dérivés du blé (farine, pain, pâtes, biscuits), flocons d'avoine, farine de seigle.

■ La suppression de l'avoine est controversée.

■ Riz et maïs autorisé.

■ Nécessite absolument le recours à une diététicienne.

■ Régime contraignant et cher (depuis 1996, une partie du coût des produits diététiques est prise en charge), réservé aux formes prouvées histologiquement.

6. Troubles fonctionnels digestifs ITEMS 229, 300

■ Rôle des facteurs alimentaires dans la pathogénie des troubles.

■ Rôle possible des glucides peu absorbables (sucres-alcools, celluloses modifiées, polydextrose, sorbitol).

■ Conseils diététiques :

– ballonnement, aérophagie et flatulences : éviter boissons gazeuses, pain de mie, croissants et légumes secs ;

– constipation : supplémentation en fibres (aliments d'origine végétale : céréales, fruits, légumes) ; contre-indiquée s'il y a une sténose intestinale.

7. Poussées de colites inflammatoires étendues

■ Régime sans résidus lors des poussées uniquement.

■ Risque de carence en vitamine C.

J. Insuffisance respiratoire ITEM 254

■ Attention à la dénutrition qui aggrave la fonction respiratoire (amyotrophie et diminution de la capacité fonctionnelle respiratoire) et favorise les surinfections.

■ Diminuer les apports glucidiques au profit des apports lipidoprotéiques.

K. Autres

■ Régime nutritionnel pendant la grossesse et pendant l'allaitement : ITEMS 16, 24.

■ Régime nutritionnel et sport : ITEM 111.

■ Régime hypocalorique : ITEM 267.

Fiche **Dernier tour**

Prescription d'un régime diététique

- Principes de prescription d'un régime :
  - prérequis : avoir posé un diagnostic, disposer de preuves de l'efficacité du régime dans le traitement de la maladie, éliminer les contre-indications, convaincre le patient pour une adhésion au long cours ;
  - en pratique : évaluer les besoins nutritionnels du patient, ses habitudes alimentaires pour identifier les modifications à effectuer ;
  - régime personnalisé ;
  - nécessité d'un suivi régulier pour évaluer l'efficacité du traitement par régime, les connaissances du patient, son adhésion au régime et les facteurs favorisant ou empêchant le bon suivi du régime.
- Prévention de l'athérome ou hypercholestérolémie :
  - lipides : régime hypocholestérolémiant, donc diminution de la consommation d'acides gras saturés (5 % à 10 % d'acides gras saturés et 15 % à 20 % d'acides gras insaturés) ;
  - sodium : apport sodé de 4 g à 6 g par jour maximum ;
  - alcool : ne pas le contre-indiquer, sauf en cas d'excès ou d'autre indication à l'arrêter ;
  - groupes d'aliments : privilégier les fruits, légumes (++) et poissons ;
  - tabac : à arrêter.
- Diabète :
  - régime diététique : c'est le premier traitement du diabète de type 2 ; **0**
  - glucides : bien répartir les apports glucidiques et éviter les glucides d'index glycémique élevé (pour éviter les pics hyperglycémiques postprandiaux). Les glucides lents doivent représenter 50 % de la ration ;
  - régime de prévention de l'athérome ;
  - traitement du surpoids ou de l'obésité en cas de diabète de type 2. **0**
- Hypertension artérielle :
  - sodium : restriction (< 6 g par jour dans l'idéal) ;
  - alcool : à éviter (1 verre de vin maximum par repas) ;
  - régime de prévention de l'athérome.
- Obésité :
  - énergie :
    - alimentation hypocalorique (équilibrer le bilan énergétique en limitant la consommation d'aliments à densité énergétique élevée) ;
    - selon différentes modalités à adapter au contexte ;
  - contre-indication au régime : maladie évolutive, troubles psychiatriques, troubles du comportement alimentaire ; **0**
  - promouvoir l'activité physique ;
  - nécessité d'un objectif de poids réaliste (+++).
- Goutte :
  - protides : éviter les aliments riches en purines ;
  - hyperhydratation avec diurèse alcaline : eau de Vichy ;
  - alcool : à éviter (1 verre de vin maximum par repas).
- Insuffisance rénale chronique :
  - énergie : selon l'IMC (mais ne pas être trop restrictif, à cause du risque de dénutrition) ;
  - protides :
    - insuffisance sévère : restriction protidique (0,6 g/kg par jour) ;
    - sinon : 0,8 g/kg par jour ;
  - glucides : en cas d'insuffisance sévère, éviter les glucides d'index glycémique élevé ;

Fiche Dernier tour

– lipides : 5 % à 10 % d'acides gras saturés et 15 % à 20 % d'acides gras insaturés ;
– sodium : restriction sodique (< 4 g par jour) ;
– potassium : restriction potassique en cas d'hyperkaliémie (en pratique, si insuffisance rénale chronique) ;
– calcium : limiter la consommation de produits laitiers à cause de leur contenu en phosphore, d'où la nécessité d'une supplémentation en calcium ; O
– acide/base : alcalinisation par Vichy ;
– eau : maintenir une bonne diurèse ; pas de restriction hydrique ;
– fer : nécessaire dès la prescription d'érythropoïétine (lutte contre l'anémie) ;
– règles de prévention de l'athérome.

■ Maladie cœliaque :
– régime à vie, avec exclusion totale de gluten de l'alimentation ;
– exclusion du blé, du seigle, de l'avoine, de l'orge et tous les dérivés du blé (farine, pain, pâtes, biscuits), les flocons d'avoine, la farine de seigle ;
– nécessité d'un diagnostic de certitude histologique.

■ Corticothérapie au long cours : O
– énergie : normocalorique ou hypocalorique si surpoids ; O
– protéines : 1 g/kg par jour lorsque plus de 50 mg par jour de corticoïdes sont prescrits ;
– glucides : éviter les sucres d'index glycémique élevé ;
– lipides : hypocholestérolémiant (5 % à 10 % d'acides gras saturés et 15 % à 20 % d'acides gras insaturés) ;
– sodium : à partir de 20 mg par jour, restriction sodique (< 4 g par jour) ;
– potassium : supplémentation potassique (aliments : chocolat, banane, avocat) ;
– calcium : au moins 1 200 mg par jour de calcium ;
– vitamine D : supplémentation en vitamine D (800 UI par jour au total).

ITEM 267

Obésité de l'enfant et de l'adulte

	Tour 1	Tour 2	Tour 3	Dernier tour
Date				

OBJECTIFS

- Diagnostiquer une obésité de l'enfant et de l'adulte.
- Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient.

LIENS TRANSVERSAUX

Orientation diagnostique et clinique

ITEM 32 Développement psychomoteur du nourrisson et de l'enfant (…).

ITEM 33 Suivi d'un nourrisson, d'un enfant et d'un adolescent normal (…).

ITEM 38 Puberté normale et pathologique.

ITEM 46 Sujets en situation de précarité : facteur de risque et évaluation. Mesures de protection.

ITEM 54 Vieillissement normal : aspects biologiques, fonctionnels et relationnels. Données épidémiologiques et sociologiques. Prévention du vieillissement pathologique.

Diagnostic étiologique

ITEM 42 Troubles du comportement alimentaire de l'enfant et de l'adulte.

ITEM 146 Tumeurs intracrâniennes.

ITEM 220 Adénome hypophysaire.

ITEM 248 Hypothyroïdie.

Complications

ITEM 26 Anomalies du cycle menstruel.

ITEM 29 Stérilité du couple.

ITEM 57 Arthrose.

ITEM 83 Hépatites virales. Anomalies biologiques hépatiques chez un sujet asymptomatique.

ITEM 87 Infections cutanéo-muqueuses bactériennes et mycosiques.

ITEM 128 Athérome : épidémiologie et physiopathologie. Le malade poly-athéromateux.

ITEM 129 Facteurs de risque cardiovasculaire et prévention.

ITEM 130 Hypertension artérielle de l'adulte.

ITEM 132 Angine de poitrine et infarctus myocardique.

ITEM 133 Accidents vasculaires cérébraux.

ITEM 135 Thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire.
ITEM 136 Insuffisance veineuse chronique. Varices.
ITEM 137 Ulcère de jambe.
ITEM 139 Facteurs de risque, prévention et dépistage des cancers.
ITEM 147 Tumeurs du col utérin, tumeur du corps utérin.
ITEM 148 Tumeurs du côlon et du rectum.
ITEM 156 Tumeurs de la prostate.
ITEM 159 Tumeur du sein.
ITEM 171 Recherche d'un terrain à risque et adaptation thérapeutique. Interactions médicamenteuses.
ITEM 197 Douleur thoracique aiguë et chronique.
ITEM 198 Dyspnée aiguë et chronique.
ITEM 204 Grosse jambe rouge aiguë.
ITEM 215 Rachialgies.
ITEM 226 Asthme de l'enfant et de l'adulte.
ITEM 233 Diabète sucré de type 1 et 2 de l'enfant et de l'adulte.
ITEM 254 Insuffisance respiratoire chronique.
ITEM 258 Lithiase biliaire et complications.
ITEM 280 Reflux gastro-œsophagien chez le nourrisson, chez l'enfant et chez l'adulte. Hernie hiatale.
ITEM 307 Douleur et épanchement articulaire. Arthrite d'évolution récente.
ITEM 309 Électrocardiogramme : indications et interprétations.
ITEM 321 Incontinence urinaire de l'adulte.
ITEM 323 Œdèmes des membres inférieurs.

Traitement

ITEM 34 Alimentation et besoins nutritionnels du nourrisson et de l'enfant.
ITEM 110 Besoins nutritionnels et apports alimentaires de l'adulte. Évaluation de l'état nutritionnel. Dénutrition.
ITEM 111 Sport et santé. Aptitude aux sports chez l'enfant et chez l'adulte. Besoins nutritionnels chez le sportif.
ITEM 171 Rechercher un terrain à risque et adaptation thérapeutique. Interactions médicamenteuses.
ITEM 172 Automédication.
ITEM 179 Prescription d'un régime diététique.

Sujet tombés

Sujets tombés au concours de l'Internat et aux ECN : 2001, 2004, 2005, 2006

- 2001 :

Une patiente de 63 ans consulte pour métrorragies peu abondantes depuis 3 jours. Elle mesure 154 cm et pèse 71 kg, sa tension artérielle est de 160/90 mmHg. Elle a eu ses premières règles à 12 ans, a été ménopausée à 55 ans. Elle n'a pas de traitement hormonal substitutif. Au plan obstétrical, elle a eu un enfant et trois grossesses non menées à terme. La ménopause avait été précédée de troubles du cycle avec des métrorragies suffisamment abondantes pour nécessiter la pratique de deux curetages biopsiques et hémostatiques. L'examen histologique avait conclu à une hyperplasie adénomateuse de l'endomètre avec atypies cellulaires. L'examen clinique révèle au spéculum un col inflammatoire, hyperhémié, un utérus dont le volume est difficile à préciser cliniquement et une masse latéro-utérine gauche.

1) Quels sont les facteurs de risque de cancer de l'endomètre dans cette observation ?

- 2004 :

Voir ITEM 129*bis*.

- 2005 :

Une femme, âgée de 70 ans, veuve, vit à la campagne avec son chien. Elle mesure 155 cm pour un poids de 70 kg. Elle est traitée pour hypertension artérielle depuis 15 ans. Elle se plaint depuis au moins 6 mois de douleurs du genou droit, qui rendent difficile la marche, la montée et la descente d'escaliers. La douleur est calmée par le repos. La reprise de la marche après une station assise prolongée est difficile. Il ne lui est plus possible de faire des promenades avec son chien, de faire ses courses au village, d'entretenir son jardin et de rendre visite à sa voisine, dont la maison est distante de 1000 mètres. Elle doit être aidée pour la plupart des tâches domestiques lourdes. Elle signale que son genou droit est gonflé le soir. Elle n'a pas de fièvre et ne se plaint pas de lombalgie. L'examen trouve un genu varum bilatéral. Il existe un choc rotulien à droite, une limitation des amplitudes extrêmes de flexion et d'extension, une laxité frontale au niveau du compartiment médial. La palpation de l'interligne fémoro-tibial médial est douloureuse. La mobilité de la hanche droite est libre et indolore. On note également une amyotrophie de la cuisse droite. Il n'y a pas de déficit sensitivo-moteur. Les réflexes ostéotendineux sont présents et symétriques. Les pouls des membres inférieurs sont perçus.
Les résultats biologiques sont les suivants : hémoglobine : 12,5 g/dl; globules blancs : 7,3 G/l; plaquettes : 325 G/l; ionogramme sanguin : sodium : 138 mmol/l; potassium : 4,2 mmol/l; créatininémie : 196 µmol/l; CRP : 4 mg/l (normale du laboratoire inférieure à 10 mg/l); TP : 100 %; VS : 10 mm à la première heure.
[Radiographie du genou droit en charge de face.]

1) Donnez vos arguments cliniques et paracliniques en faveur d'une gonarthrose. Quels sont les diagnostics différentiels que vous pouvez éliminer et sur quels arguments?

La malade est transférée dans un centre de rééducation au bout de 8 jours.



1) Quels sont les objectifs poursuivis? Quelles sont les méthodes de rééducation et de réadaptation que vous prescrivez?

- 2006 :

Voir ITEM 233.

CONSENSUS 

- Recommandation pour la pratique clinique – Obésité : prise en charge chirurgicale chez l'adulte, HAS, 2009. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_765529/obesite-prise-en-charge-chirurgicale-chez-l-adulte
- Recommandation pour la pratique clinique – Prise en charge de l'obésité de l'enfant et de l'adolescent, HAS, 2003. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_272302/prise-en-charge-de-lobesite-de-lenfant-et-de-ladolescent

POUR COMPRENDRE…

Obésité de l'adulte

- L'obésité est définie comme une « *augmentation excessive de la masse grasse de l'organisme dans des proportions telles qu'elle peut avoir une influence sur l'état de santé de l'individu* » (OMS).
- IMC normal chez l'adulte de moins de 65 ans : $\frac{P}{T^2}$ = 18,5 à 24,9.
- Définition clinique de l'obésité : IMC ≥ 30 chez l'adulte.
- Situation complexe, hétérogène et évolutive : phénomène de société, symptôme et maladie, intégrant des dimensions biologiques, psychologiques et sociales.

- Problème majeur de santé publique du fait de sa prévalence en augmentation constante :
  - 14 % de la population française adultes obèse ;
  - 80 % des diabétiques de type 2 obèses ou en surpoids ;
  - 2 % à 7 % des dépenses de santé en France.
- Conséquences morbides à plus ou moins long terme avec une surmortalité : diminution de l'espérance de vie d'environ 7 ans à l'âge de 40 ans.
- Origine multifactorielle : génétique, environnementale (habitudes alimentaires et mode de vie sédentaire), versant psychologique nécessitant une prise en charge pluridisciplinaire.
- Le plus souvent : pas de maladie causale ; mais il faut rechercher systématiquement des arguments endocriniens syndromiques.
- Prise en charge :
  - elle tient compte du principe fondamental de bilan énergétique (résultat de la différence entre les apports énergétiques et les dépenses énergétiques) et compare donc des conseils diététiques et d'activités physiques ;
  - prise en charge pharmacologique : une seule classe médicamenteuse : des inhibiteurs des lipases pancréatiques ;
  - chirurgie bariatrique : restrictives et mixtes (restrictives et malabsorptives).

Obésité de l'enfant

- L'IMC évalue la corpulence de l'enfant ; il varie avec l'âge et le sexe, ce qui explique la nécessité de le calculer régulièrement et de le reporter sur les courbes de percentiles d'évolution de la corpulence.
- Un enfant sur dix dans le monde présente un excès de poids.
- L'obésité de l'enfant est définie par un IMC supérieur au 97e percentile pour l'âge et le sexe.
- La prise en charge de l'obésité de l'enfant ne doit pas interférer avec sa croissance et son développement.

Obésité de l'adulte

I. DIAGNOSTIC

A. Définition

Selon l'OMS, l'obésité est définie comme un trouble de la composition corporelle dû à un excès de masse grasse avec des conséquences négatives pour la santé physique, psychique et des conséquences sociales.

B. Diagnostic positif

- Il s'agit d'un diagnostic clinique, fondé sur l'indice de masse corporelle (IMC) ou *body mass index* (BMI) ou indice de Quetelet : IMC = Poids [en kg] divisé par le carré de la Taille [en mètre] = $\frac{P}{T^2}$.
- Cet index est bien corrélé avec la masse grasse.

Tableau 267-I. Classification des obésités d'après l'OMS (adulte jusque 65 ans)

	IMC	Risque de surmortalité ou de comorbidités
Référence	18,5 à 24,9	–
Surpoids	25 à 29,9	Légèrement augmenté
Obésité modérée	30 à 34,9	Modérément augmenté
Obésité sévère	35 à 39,9	Fortement augmenté
Obésité morbide ou massive	≥ 40	Augmentation majeure

- L'obésité est définie par un IMC ≥ 30. 0
- L'IMC permet une classification de l'obésité dont le but est de rendre compte du risque majoré de comorbidités et de mortalité (*tableau 267-I*).
- Limites de l'IMC :
  - il ne rend pas compte :
    - de la répartition du tissu adipeux ;
    - des mécanismes physiopathologiques ;
    - des conséquences morbides ;
    - des caractéristiques évolutives ;
  - il est affecté par le vieillissement, avec la diminution de taille et les modifications de la composition corporelle (sarcopénie) : il y a un biais fondamental dans l'appréciation de l'adiposité par l'IMC quand l'âge augmente.

- Ces limites soulignent la nécessité d'une prise en charge personnalisée de l'obésité.

C. Approche sémiologique

1. Répartition du tissu adipeux : obésités androïde et gynoïde

Le risque de surmortalité et de comorbidités dépend davantage de la répartition du tissu adipeux que de l'IMC : c'est l'excès de tissu adipeux au niveau abdominal et surtout intra-abdominal (graisse viscérale) qui est associé à une majoration du risque cardiovasculaire et de maladie métabolique. On distingue ainsi l'obésité androïde de l'obésité gynoïde.

- Cliniquement :
  - l'obésité androïde, ou abdominale, est définie par un tour de taille supérieur à 102 cm chez l'homme et 88 cm chez la femme (mesuré à mi-distance entre l'épine iliaque antéro-supérieure et le rebord costal sur la ligne axillaire) ; 0
  - l'obésité gynoïde, ou glutéale, siège principalement en regard des fesses et des cuisses et est évaluée par la mesure du tour de hanche ;

  - ces mesures doivent systématiquement accompagner l'IMC afin de mieux préciser la nature des risques auxquels sont exposés les sujets.

- La répartition du tissu adipeux peut être évaluée plus précisément par différentes méthodes paracliniques, réservées aux spécialistes :
  - par impédancemétrie (mesure la résistance du corps à un courant électrique de faible amplitude pour estimer la masse grasse) ;

– par absorptiométrie biphotonique (DEXA) (mesure la densité osseuse précise de façon simple, directe mais coûteuse, dans les différents compartiments corporels);
– par scanner abdominal (une coupe transversale permet de mesurer la graisse intra-abdominale).

2. Anamnèse pondérale : obésité constitutionnelle ou acquise

- L'histoire pondérale précise :
  – des poids repères (poids de naissance, poids minimal et maximal à l'âge adulte) pour retracer une cinétique de l'évolution pondérale;
  – l'impact des événements de vie sur la courbe de poids;
  – les circonstances déclenchantes présumées de la prise de poids (événements de vie, sevrage tabagique, traitements, maladies…);
  – les tentatives de perte de poids (nature, date, durée, efficacité, nombre d'échecs, de rechutes, de résultats intéressants) et de maîtrise de poids;
  – les antécédents familiaux d'obésité et la précocité de la prise pondérale sont en faveur d'une contribution génétique notable.
- On parle d'obésité constitutionnelle lorsqu'elle s'observe depuis plusieurs générations au sein d'une même famille et précocement, et d'obésité acquise lorsque celle-ci se développe à partir de la préadolescence ou plus tard dans la vie adulte.

D. Diagnostic étiologique : obésité secondaire

1. Hypothyroïdie ITEM 248

- L'hypothyroïdie s'accompagne d'un hypométabolisme avec diminution des dépenses énergétiques, donc gain pondéral mais, celui-ci est limité par une diminution de l'appétit.
- La prise de poids est modérée et diffuse; elle s'accompagne d'une infiltration myxœdémateuse, de bouffissure du visage évocatrices.
- Le diagnostic positif est fait par le dosage de la TSH, augmentée.

2. Hypercorticisme ITEM 220

- L'hypercorticisme, qu'il soit central ou périphérique, endogène ou exogène, est responsable d'une prise pondérale parfois importante, avec répartition androïde du tissu adipeux.
- L'obésité est facio-tronculaire, contrastant avec l'amyotrophie qui prédomine à la racine des membres inférieurs. Les autres signes évocateurs sont : l'érythrose faciale, l'hirsutisme, les vergetures larges et pourpres dans les flancs, le diabète et les troubles de l'humeur.
- La mise en évidence d'anomalies biologiques de sécrétion de cortisol permet le diagnostic positif (dosage du cortisol libre urinaire des 24 heures, cycle du cortisol, test de freinage à la dexaméthasone sur le cortisol).

3. Insuffisance hypothalamique ITEM 146

Qu'elle soit lésionnelle (craniopharyngiome ou neurosarcoïdose) ou post-chirurgicale, toute insuffisance hypothalamique peut être la cause d'une obésité parfois majeure par hyperphagie et perte de la sensation de satiété.

4. Syndrome des ovaires polykystiques ITEM 26

Le syndrome des ovaires polykystiques s'accompagne fréquemment d'une obésité facio-tronculaire. L'hirsutisme et la spanioménorrhée sont des éléments évocateurs.

5. Affections génétiques ITEMS 32, 38

L'obésité s'installe dès l'enfance.

- Syndrome de Prader-Willi (hypogonadisme, hypotonie, acromicrie, scoliose, troubles intellectuels).
- Syndrome de Klinefelter (obésité gynoïde et hypogonadisme avec gynécomastie).
- Syndrome de Bardet-Biedl (rétinite pigmentaire, hypogonadisme, polydactylie).
- Syndrome d'Alström (hypogonadisme, cécité, surdité).
- Syndrome d'Albright (diabète par insulinorésistance majeure, cécité).
- Déficit en leptine et anomalie de son récepteur.

II. ÉPIDÉMIOLOGIE

- L'obésité est la première maladie non infectieuse épidémique de l'Histoire, « épidémie » qui frappe aussi bien les pays industrialisés que les pays en voie de développement.
- L'Organisation mondiale de la Santé place actuellement sa prévention et sa prise en charge comme une priorité dans le domaine de la pathologie nutritionnelle.
- En France, en 2009 :
  - 14,5 % de la population adulte est obèse (soit 6,5 millions d'individus) ;
  - 1,1 % de la population adulte présente une obésité morbide (IMC ≥ 40, soit près de 500 000 personnes) ;
  - 31,9 % de la population adulte est en surpoids (soit plus de 14 millions de personnes) ;
  - la prévalence de l'obésité :
    - est inversement proportionnelle au niveau d'instruction et de revenus du foyer ;
    - est inversement proportionnelle à la taille de l'agglomération (répartition très inégale sur le territoire français) ;
    - présente un gradient sud-nord et ouest-est avec un maximum de 20,5 % dans la région Nord – Pas-de-Calais ;
    - est plus élevée chez les femmes que chez les hommes (15,1 % *versus* 13,9 %) ;
    - augmente plus vite chez les femmes que chez les hommes ;
    - augmente avec l'âge jusque 65 ans (pic de 17,9 %) puis diminue de nouveau ;
    - augmente d'environ 6 % par an depuis 12 ans ;
  - l'IMC moyen est de 25,3 kg/m^2 ;
  - on devient obèse de plus en plus tôt.
- Dans la population adulte obèse :
  - la probabilité d'avoir trois facteurs de risque cardiovasculaire traités est 12 fois plus importante que chez les sujets de corpulence normale (5 fois plus en cas de surpoids) ;

– le risque d'être traité pour hypertension artérielle est multiplié par 4 (et 2,5 chez les sujets en surpoids) ;

– la prévalence des dyslipidémies traitées est presque multipliée par 3 (et par 2 en cas de surpoids) ;

– il y a près de 7 fois plus de diabète de type 2 (3 fois plus en cas de surpoids).

■ Sur le plan national : augmentation d'environ 45 % de la prévalence entre 1987 et 1996.

■ Au niveau mondial :

– 1,6 milliard d'adultes de plus de 15 ans sont en surcharge pondérale et plus de 400 millions d'adultes sont obèses ;

– la prévalence de l'obésité augmente dans les pays développés et en voie de développement ;

– dans l'Union européenne, en 2008, la prévalence du surpoids chez les adultes est de 35,9 % et celle de l'obésité de 17,2 % (*International obesity taskforce*) ;

– aux États-Unis, en 2004, 2 personnes sur 3 sont en surpoids ou obèses (un tiers obèse, un tiers en surpoids).

La progression de l'obésité est inquiétante car elle touche des individus de plus en plus jeunes.

III. PHYSIOPATHOLOGIE

L'ensemble des facteurs étiopathogéniques est encore mal identifié, mais certains facteurs sont incontournables : la balance énergétique et les facteurs génétiques.

A. Histoire naturelle de l'obésité

C'est un processus chronique avec différentes phases successives : constitution, entretien de l'excès de poids et fluctuations pondérales. Chaque phase correspond à des situations physiopathologiques, cliniques, thérapeutiques radicalement différentes.

1. Stade initial de constitution

■ Stade provoqué par un déséquilibre énergétique : Entrées d'énergie > Sorties d'énergie.

■ Cliniquement, il y a une augmentation du stock adipeux et une augmentation adaptative de la masse maigre.

■ L'objectif thérapeutique est d'identifier la cause du déséquilibre et d'y faire face (déterminants avant tout comportementaux avec excès d'apports, diminution de l'activité physique, arrêt du tabac et parfois psychosomatiques, hormonaux ou médicamenteux).

■ C'est la phase la plus accessible au succès thérapeutique (car précoce).

2. Phase d'entretien : plateau de l'excès de poids

■ Stade au cours duquel le bilan Entrées/Sorties est équilibré, avec un poids excessif mais stable.

■ Cliniquement, il y a une chronicisation du processus d'inflation adipeuse et des manifestations progressives des conséquences sur la santé.

- L'objectif thérapeutique est de créer un déséquilibre énergétique (chez un individu qui connaît un nouveau système d'équilibre) et de prévenir et traiter les complications.
- Cette phase thérapeutique est régulièrement caractérisée par des fluctuations pondérales du fait du caractère transitoire des mesures visant à corriger l'excès de poids.

B. Facteurs génétiques

- Des facteurs génétiques expliquent les variations interindividuelles majeures de développement de tissu adipeux.
- Les obésités monogéniques sont exceptionnelles chez l'homme : mutation du gène de la leptine ou de son récepteur MC4R avec, cliniquement, des super-obésités précoces.
- Dans la grande majorité des cas, la génétique détermine une susceptibilité à l'obésité par hérédité polygénique : c'est l'association de plusieurs traits génétiques orientant l'organisme vers l'économie d'énergie qui favorise l'obésité.
- La génétique :
  – détermine différents paramètres énergétiques (dépense énergétique de repos, effet thermogène des aliments, coût calorique de l'effort, comportement alimentaire) ;
  – contribue à l'aspect phénotypique de l'obésité (distribution du tissu adipeux, masse grasse totale).

C. Excès d'apport énergétique

- Un apport adapté en nutriments est nécessaire à la vie ; en conséquence, la prise alimentaire est un comportement régulé par des mécanismes biologiques complexes et redondants. Toute anomalie des mécanismes qui régulent le comportement alimentaire favorise l'excès d'apport énergétique et contribue à l'obésité.
- Parmi les mécanismes régulateurs de la prise alimentaire, l'hypothalamus est une des structures du système nerveux central particulièrement impliquée dans la détection des niveaux d'hormones et de nutriments circulants, relayant l'information du niveau d'énergie disponible dans l'organisme ; le tronc cérébral et plusieurs régions du système corticolimbique sont également des relais de cette information. De nombreux signaux circulants provenant de la périphérie informent le cerveau des réserves lipidiques de l'organisme et de la concentration de glucose, afin d'adapter la prise alimentaire en conséquent. Parmi ces signaux, certains sont orexigènes comme le système endocanabinoïde, la ghréline, et d'autres sont anorexigènes comme la leptine (signal d'adiposité), le *glucagon-like peptide 1* (GLP-1, responsable de l'effet incrétine), l'insuline, la sérotonine.
- L'évaluation de la prise alimentaire doit comprendre l'évaluation de la composition en macronutriments de l'alimentation et l'évaluation du comportement alimentaire.
- L'excès d'apport énergétique est souvent difficile à cerner par l'enquête alimentaire. Il faut rechercher :
  – la consommation en aliments en densité énergétique qui augmente la part de graisses par rapport aux autres macronutriments, alors que les lipides ont un faible effet satiétogène et une faible capacité à promouvoir leur oxydation ;

– la consommation interprandiale : déstructuration ou surpression des repas qui désynchronisent la prise alimentaire et accroissent l'apport énergétique ;
– la consommation d'alcool : non négligeable dans le bilan énergétique ;
– les troubles du comportement alimentaire : à l'origine de prises alimentaires incontrôlées et sans faim, échappant aux enquêtes alimentaires, renforcés par un comportement de restriction alimentaire.

D. Dépense énergétique insuffisante

Il s'agit d'un paramètre variable d'un individu à l'autre et qui contribue de façon déterminante au bilan énergétique.

1. Activité physique

O ■ L'activité physique correspond à tous les mouvements effectués dans la vie quotidienne (elle ne se réduit pas à la seule pratique sportive).

■ Elle comprend donc 3 composantes :
– l'activité physique lors des activités professionnelles ;
– l'activité physique dans le cadre domestique et de la vie courante (par exemple, les transports) ;
– l'activité physique lors des activités de loisirs (incluant les activités sportives).

■ Elle se caractérise par son intensité, sa durée, sa fréquence et le contexte dans lequel elle est pratiquée.

2. Sédentarité

O ■ La sédentarité se définit comme un état dans lequel les mouvements sont réduits au minimum et la dépense énergétique est à peu près égale au métabolisme énergétique au repos (activité physique nulle).

■ C'est un facteur de risque majeur de surpoids et le style de vie moderne nous y prédispose tout en augmentant l'offre alimentaire.

■ Le temps passé devant la télévision est corrélé aux indices de sédentarité et à l'IMC.

> L'obésité est toujours la conséquence d'un bilan énergétique positif.

IV. COMPLICATIONS

O Les complications de l'obésité sont de plusieurs types : métaboliques, vasculaires, inflammatoires, néoplasiques, mécaniques, psychologiques, sociales (*fig. 267-1*).

Un même organe peut être atteint par des mécanismes différents (par exemple, le cœur avec les troubles du rythme favorisés par une apnée du sommeil, avec l'insuffisance ventriculaire gauche liée à une inflation adipeuse, avec l'insuffisance coronaire en rapport avec les facteurs de risque cardiovasculaire).

1. Complications respiratoires ITEMS 198, 226, 254

L'anomalie respiratoire principale des patients obèses est une diminution des volumes pulmonaires, principalement expiratoires (volume de réserve expiratoire et capacité résiduelle fonctionnelle) ; il existe également une diminution de la compliance thoracique, une diminution de l'efficacité des muscles respiratoires, une

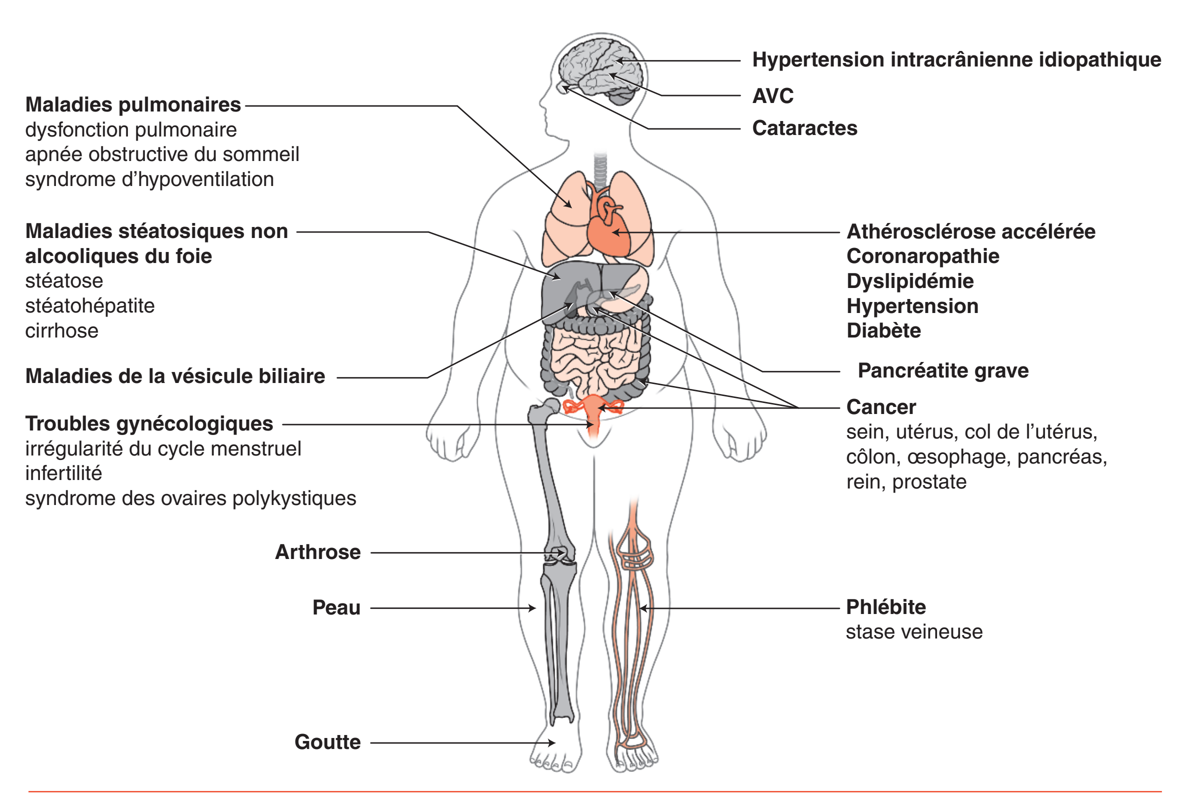


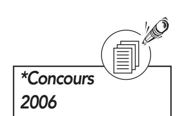
Fig. 267-1. Complications de l'obésité.

augmentation des résistances des voies aériennes, une augmentation du travail respiratoire (par augmentation de la consommation en O_2 et de la production de CO_2) et des anomalies de la commande ventilatoire.

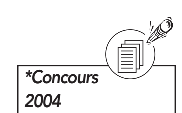
- Dyspnée d'effort, secondaire :
  – à un syndrome restrictif (diminution de la capacité pulmonaire totale < 80 % de la théorique) ;
  – à un syndrome obésité-hypoventilation, défini par l'existence d'une hypoventilation alvéolaire chronique (PaO_2 < 70 mmHg, $PaCO_2 \geq 45$ mmHg), chez des patients obèses ne présentant pas d'affection respiratoire associée susceptible d'expliquer les perturbations gazométriques.
- Syndrome d'apnée du sommeil :
  – retrouvé dans plus de 25 % des cas d'obésité sévère, responsable d'importantes répercussions sociales, facteur favorisant l'hypertension artérielle et l'hypertension artérielle pulmonaire ;
  – diagnostiqué par polysomnographie.
- Asthme :
  – anomalies possibles en spirométrie : baisse de la capacité pulmonaire totale, de la capacité vitale, de la capacité résiduelle fonctionnelle et du volume de réserve expiratoire, diminution du volume expiratoire maximale par seconde, mais le rapport VEMS/CV reste normal. Les DEM25-75, V'50 et V'25 sont abaissés en proportion du degré d'obésité ;
  – anomalies gazométriques possibles : hypoxémie-hypercapnie par hypoventilation alvéolaire et hypoxémie isolée par effet shunt.



2. Complications métaboliques



- Diabète de type 2* ITEM 233 :
  - l'insulinorésistance est marquée dans l'obésité abdominale même modérée; elle favorise le diabète;
  - la prévalence du diabète est multipliée par 3 chez les sujets obèses;
  - 80 % des diabétiques de type 2 sont obèses.



- Dyslipidémies* ITEM 129 : elles sont fréquentes dans l'obésité abdominale avec hypertriglycéridémie ou dyslipidémie mixte (baisse du HDL-cholestérol et augmentation des LDL, petites et denses, particulièrement athérogènes).
- Hypertension artérielle ITEM 130.
- Hyperuricémie.

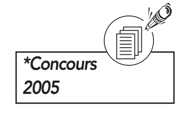
3. Complications cardiovasculaires ITEMS 128, 132, 133, 135, 197

- Insuffisance coronarienne.
- Hypertrophie ventriculaire gauche.
- Insuffisance cardiaque.
- Accidents vasculaires cérébraux.
- Thromboses veineuses profondes, embolie pulmonaire.
- Insuffisance veineuse chronique et insuffisance lymphatique ITEMS 136, 137, 204.

L'obésité est associée à un haut risque cardiovasculaire du fait de l'augmentation de la prévalence des facteurs de risque. L'obésité androïde est un facteur de risque indépendant de maladie cardiovasculaire.



4. Complications ostéoarticulaires ITEMS 57, 215, 307



- Ces complications mécaniques sont dominées par :
  - la gonarthrose*;
  - les lombalgies.
- Elles sont responsables d'une altération de la qualité de vie et d'un handicap.
- Elles sont d'autant plus sévères que l'obésité est sévère.

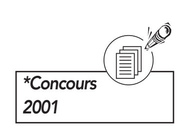
5. Complications hépatodigestives ITEMS 83, 258, 280

- Lithiase biliaire (plus fréquente chez la femme obèse).
- Stéatose hépatique (quasi constante dans l'obésité abdominale, exposant aux complications évolutives hépatiques) : NASH.
- Reflux gastro-œsophagien (fréquent).

6. Complications endocriniennes ITEMS 26, 29

- Hyperœstrogénie avec hyperplasie des seins et de l'endomètre.
- Dysovulation et hypofertilité, indépendamment du syndrome des ovaires polykystiques.

7. Cancers ITEMS 139, 147, 148, 156, 159



- Cancer du sein, de l'endomètre*, des ovaires.
- Cancer colorectal.
- Cancer de la prostate.
- Cancer des voies biliaire.

8. Autres

- Risques anesthésique et péri-opératoire ITEM 171.
- Troubles de la circulation de retour avec incidents veinolymphatiques et répercussions dermatologiques à type de dermoépidermite ITEMS 136, 137, 204, 323.
- Problèmes cutanés : intertrigo, macération des plis, lésions des pieds, surinfections ITEM 87.
- Complications rénales avec glomérulosclérose segmentaire et focale.
- Complications urinaires à type d'incontinence ITEM 321.
- Hypertension intracrânienne.

9. Complications psychosociales

Ces complications sont considérables puisqu'elles contribuent à l'altération de la qualité de la vie, la gêne fonctionnelle, la discrimination sociale et aboutissent à la mésestime de soi et l'altération de l'image du corps.

L'invalidité est plus fréquente chez les obèses pour raison médicale.

V. PRINCIPES THÉRAPEUTIQUES

A. Objectifs

La priorité est l'objectif à long terme : stabilisation du poids, prévention de la reprise de poids, dépistage et traitement des complications et amélioration de la qualité de vie.

La prise en charge doit être précoce et individualisée.

Le but de la prise en charge ne se réduit pas à la perte de poids : 0

- fixer un objectif de poids raisonnable et évaluer le degré d'urgence de cette perte de poids. Une perte de poids de l'ordre de 5 % à 10 % du poids maximal est réaliste et permet une amélioration significative des complications. Il faut tenir compte des déterminants du problème pondéral pour fixer des objectifs réalistes et prendre en compte les expériences thérapeutiques antérieures pour éviter les échecs répétitifs ;
- la prescription repose d'abord sur les conseils alimentaires, associés chaque fois que possible à la pratique d'une activité physique régulière (en tenant compte des perturbations de l'image du corps), et sur le soutien psychologique. L'objectif est d'assurer le maintien de la perte de poids grâce aux modifications du mode de vie ;
- le traitement des complications doit être précoce, fondé sur les adaptations alimentaires, l'activité physique régulière et les traitements spécifiques (antihypertenseurs, antidiabétiques, hypolipémiants, pression positive nocturne) ;
- l'indication d'une chirurgie bariatrique doit rester exceptionnelle, réservée aux cas les plus graves et après évaluation du rapport bénéfices/risques ;
- il faut suivre le traitement (évolution pondérale et évolution des complications).

Ces objectifs sont modestes par rapport aux attentes des patients qui rêvent de poids idéal retrouvé en quelques semaines, mais ils sont réalistes et souvent suffisants en termes de gestion de risque et d'amélioration de la qualité de vie.

B. Moyens thérapeutiques

1. Mesures préventives

- La prévention de l'obésité impose de prendre en compte l'environnement social, culturel, physique et législatif dans lequel les individus évoluent.
- Les actions de prévention reposent sur le niveau d'intervention plutôt que sur le résultat recherché : la prévention universelle (destinée à toute la population), la prévention sélective (destinée aux groupes à risque élevé de prise de poids) et la prévention ciblée (destinée aux sujets ayant un surpoids ou un risque élevé de comorbidités).
- On distingue deux types de stratégies : celles qui ciblent les connaissances et les compétences des individus (changements actifs) et celles qui cherchent à modifier l'environnement, favorisant ainsi activité physique et choix alimentaires appropriés (changements passifs).
- À l'échelle nationale : des actions de prévention sont relayées par des organismes chargés de l'éducation pour la santé, par les médias et par les éducateurs sous l'égide du Plan National Nutrition Santé (PNNS). Ces campagnes de prévention doivent avoir des objectifs clairs, simples et réalistes, et doivent éviter l'installation de troubles du comportement alimentaire ou les carences.
- Les objectifs principaux du PNNS sont :
  - l'augmentation de l'activité physique ;
  - la diminution des consommations alimentaires interprandiales ;
  - le maintien de la diversification et de la convivialité.
- À l'échelle individuelle, une prévention ciblée est obligatoire en cas de maladie dont le pronostic est aggravé par l'installation d'une obésité (diabète, hypertension artérielle, dyslipidémie).
- La prévention individuelle implique la médecine scolaire ou la médecine du travail.

Recommandations d'activité physique actuelles pour la population générale adulte

(*American College of Sports Medicine*, 1995 ; *Surgeon General Report on Physical Activity*, 1996)

- Fréquence : 6 ou 7 jours par semaine.
- Intensité : modérée (3–6 METs* ou 4–7 kcal/min).
- Durée : ≥ 30 minutes par jour en une ou plusieurs fois.
- Type : toute activité pouvant être réalisée d'intensité comparable à la marche rapide.
- Exemples d'activités physiques correspondant à un volume d'activité physique équivalent à 30 minutes d'activité d'intensité modérée :
  - activités d'intensité faible, pendant 45 minutes : marche lente (4 km/h), laver les vitres ou la voiture, faire la poussière, entretien mécanique, pétanque, billard, bowling, frisbee, voile, golf, volley-ball, tennis de table (en dehors de la compétition) ;

– activités d'intensité modérée pendant 30 minutes : marche rapide (6 km/h), jardinage léger, ramassage de feuilles, port de charges de quelques kg, danse de salon, vélo ou natation « plaisir », aquagym, ski alpin ;
– activités d'intensité élevée pendant 20 minutes : marche en côte, randonnée en moyenne montagne, bêcher, déménager, jogging (10 km/h), VTT, natation « rapide », saut à la corde, football, basket-ball, sports de combat, tennis (en simple), squash.

(* METs : *metabolic equivalents*.)

2. Conseils alimentaires ITEM 179

- Il n'y pas de prescription standard mais la prescription diététique est toujours nécessaire et doit être individualisée. 0
- La prescription doit tenir compte de la dimension non rationnelle de l'alimentation, de l'aspect qualitatif et quantitatif de l'apport nutritionnel, du contexte socio-économique.
- Il faut éviter les interdits, tenir compte des goûts, des habitudes et des possibilités économiques du patient.

a) Insister sur le rythme alimentaire et la densité calorique de l'alimentation

- Limiter la consommation des aliments à forte densité énergétique (riches en lipides ou en sucres simples) et les boissons sucrées ou alcoolisées.
- Préférer les aliments de faible densité énergétique (fruits, légumes) et boire de l'eau.
- Contrôler la taille des portions.
- Diversifier les choix alimentaires en mangeant de tout, pour assurer un équilibre entre les macronutriments et un apport suffisant en micronutriments.
- Manger suffisamment à l'occasion des repas ; ne pas manger debout mais s'asseoir bien installé à une table, si possible dans la convivialité.
- Structurer les prises alimentaires en repas et en collations en fonction des nécessités du mode de vie du sujet (en général, 3 repas principaux et une collation éventuelle) ; ne pas sauter de repas pour éviter les grignotages extraprandiaux favorisés par la faim.
- Détecter une éventuelle tachyphagie dont le sujet n'est habituellement pas conscient, mais que signale l'entourage.
- Reconnaître et lever les tabous alimentaires, les idées fausses, sources de frustrations et de désinhibition.
- Rassurer le sujet quant à son droit au plaisir alimentaire ; la convivialité des repas est souhaitable.

b) Prescrire un régime diététique

Le choix thérapeutique doit se faire en deux étapes : le niveau du déficit énergétique (qui conditionne l'ampleur de la perte de poids) et le choix qualitatif, c'est-à-dire celui du « type de régime » (qui influence l'adhésion initiale et l'observance à long terme).

Aspects quantitatifs : schématiquement, on distingue trois catégories de régimes en fonction du déficit calorique proposé :

- régimes peu restrictifs personnalisés :
  - régimes préférés dans les recommandations de bonnes pratiques cliniques ;
  - prescrits pour quelques mois (3 à 6 mois) ;
  - déficit de 300–600 kcal par jour, soit 15 % à 30 % des besoins énergétiques ;
  - conduit à la perte d'environ 1 à 2 kg par mois ;
- régimes à bas niveau calorique (*low calorie diet*, LCD) :
  - apport de 800 à 1 200–1 500 kcal par jour ;
  - diminution considérable des apports énergétiques ;
  - difficiles à suivre longtemps et avec risque de carences nutritionnelles multiples ;
  - durée maximale de quelques semaines ;
- régimes à très basse valeur calorique (*very low calorie diet*, VLCD) :
  - apport de 800 kcal par jour ;
  - sous contrôle médical strict, pour des périodes ne dépassant pas 4 semaines ;
  - très efficaces : – 4 kg à – 8 kg par mois ;
  - risque principal : rebond pondéral dans les semaines suivant la fin du traitement et perte de masse maigre inévitable ;
  - complications graves (hypokaliémie, déshydratation, troubles du rythme cardiaque, malnutrition…) rares lorsque les conditions d'utilisation sont respectées ;
  - contre-indications : maladies cardiaques, le diabète de type 1, l'âge avancé ou toute maladie évolutive.

Aspects qualitatifs : le maintien d'un bilan azoté équilibré est indispensable à la préservation de la masse maigre, donc le choix tactique porte sur la proportion de glucides et de lipides :

- dans la plupart des régimes, 45 % à 65 % des apports énergétiques totaux proviennent des glucides, 20 % à 35 % des lipides et 10 % à 35 % des protéines ;
- régimes équilibrés, modérément hypocaloriques : ratio glucides/lipides/protéines autour de 50 %/35 %/15 % des apports énergétiques totaux ;
- régime pauvre en graisses (*low fat diet*) : diminution de la consommation de tous les aliments gras avec remplacement d'une partie des calories manquantes par des aliments riches en glucides ou en protéines.
- régimes hyperprotidiques : aliments riches en protéines favorisés aux dépens de l'apport en glucides et/ou en lipides. En pratique, il est difficile d'augmenter la consommation de protéines sans augmenter la ration de lipides ;
- diètes protéiques : variante des VLCD à base de préparations alimentaires très pauvres en lipides et en glucides et dont la teneur en micronutriments est réglementée avec une supplémentation en potassium (2-3 g par jour) et en vitamines nécessaire ;
- régimes hypoglucidiques : éviter les consommations d'aliments riches en glucides (pain, féculents, légumineuses, sucreries). Avantage : meilleur contrôle de l'hypertriglycéridémie et de l'hypoHDLémie, mais difficiles à suivre pendant une longue période.

3. Conseils d'activité physique ITEM 111

La prescription d'activité physique doit être fondée sur la réadaptation à l'effort et prendre en compte les contraintes cardiorespiratoires, de l'appareil locomoteur (décharge), en fonction des anomalies décelées. 0

Les bienfaits de l'activité physique chez l'adulte en surpoids ou obèse sont multiples : diminution des taux de mortalité normalisés en fonction de l'âge, amélioration de la forme cardiovasculaire, amélioration de la forme musculo-squelettique, amélioration de l'estime de soi, abaissement de la tension artérielle générale, augmentation de la sensibilité à l'insuline, diminution de l'intolérance au glucose, baisse du taux de LDL-cholestérol et des triglycérides sérique, hausse du taux de HDL-cholestérol, amélioration de la fonction endothéliale, prolongation de l'autonomie lors du vieillissement, amélioration de la maîtrise du poids corporel, baisse des taux de fibrinogène plasmatique et des paramètres inflammatoires.

Les conseils doivent être simples et adaptés au stade de motivation et aux capacités du patient pour limiter le comportement sédentaire et encourager une activité physique minimale dans la vie quotidienne.

Exemples de conseils :

- Déplacez-vous à pied le plus possible.
- Marchez lors de votre trajet pour vous rendre au travail ou dans les magasins.
- Si vous utilisez le bus, descendez un arrêt avant votre destination.
- Utilisez les escaliers à la place de l'ascenseur ou des escaliers mécaniques.
- Évitez de rester assis pendant des périodes prolongées surtout quand vous regardez la télévision.
- Si vous avez un jardin, passez plus de temps à y travailler ; si vous avez un chien, promenez-le plus souvent et plus longtemps.

4. Soutien psychologique

Il faut traiter anxiété ou dépression sous jacente.

Le soutien psychologique doit être adapté à la personnalité du patient, à la capacité à exprimer ses émotions, au retentissement psychologique de l'obésité et des régimes antérieurs, aux facteurs environnementaux : social, professionnel, économique, socioculturel…

5. Médicaments

Le traitement pharmacologique a pour objectif d'aider à la perte de poids et à son maintien.

Il est prescrit en association avec les mesures portant sur le mode de vie (alimentation, activité physique).

Il n'existe plus qu'une classe médicamenteuse pour le traitement de l'obésité : les inhibiteurs des lipases pancréatiques.

O

- Indications : IMC ≥ 30 ou IMC ≥ 28 avec complications.
- Mécanismes d'action : inhibition de l'hydrolyse des triglycérides alimentaires permettant la diminution de l'absorption des lipides d'environ 30 % et donc un déficit énergétique d'environ 200 à 300 kcal.
- Recommandations : suivre un *régime hypolipidique* pour éviter les effets secondaires (stéatorrhée).
- À prescrire dans un contexte de prise en charge globale et non pas de façon isolée.
- Ne doit être poursuivi que chez les sujets répondeurs au bout d'un mois (moins 2 kg en 1 mois).
- Modalités : en vente libre (Alli®) ou sur prescription réservée aux spécialistes et non remboursée (Xénical®).

D'autres traitements tels que les hormones thyroïdiennes, les diurétiques, les laxatifs ne sont pas des traitements de l'obésité. Ils sont dangereux, inutiles et nécessitent d'être écartés de l'automédication. Il faut également faire attention aux produits en vente sur Internet, destinés à un public crédule, inefficaces et ayant un risque majeur d'effets secondaires.

6. Chirurgie bariatrique

Les traitements conventionnels de l'obésité sont souvent décevants ; c'est dans ce contexte que la chirurgie de l'obésité (dite bariatrique) s'est progressivement développée.

Cette thérapeutique ne doit s'inscrire que dans le cadre d'un projet médical cohérent conduit par une *équipe spécialisée multidisciplinaire* qui doit pouvoir non seulement prendre la décision thérapeutique mais aussi assurer l'évaluation préopératoire et le suivi postopératoire (*fig. 267-2*).

O

Deux critères sont nécessaires :

- IMC :
  - obésités morbides : IMC ≥ 40 ;
  - ou obésités avec 35≤ IMC < 40 avec comorbidités menaçant le pronostic vital ou fonctionnel (diabète, HTA, syndrome d'apnées du sommeil, complications articulaires invalidantes) ;
- évolution pondérale :
  - obésité stable ;
  - obésité s'aggravant depuis plus de 5 ans, malgré une prise en charge médicale spécialisée d'au moins un an, comprenant des approches complémentaires (diététique, activité physique, prise en charge des troubles du comportement alimentaire et des difficultés psychologiques, traitement des complications de l'obésité).

a) Indications

O

b) Contre-indications

- Troubles psychiatriques graves : troubles psychotiques non stabilisés, syndrome dépressif sévère non traité, tendances suicidaires.

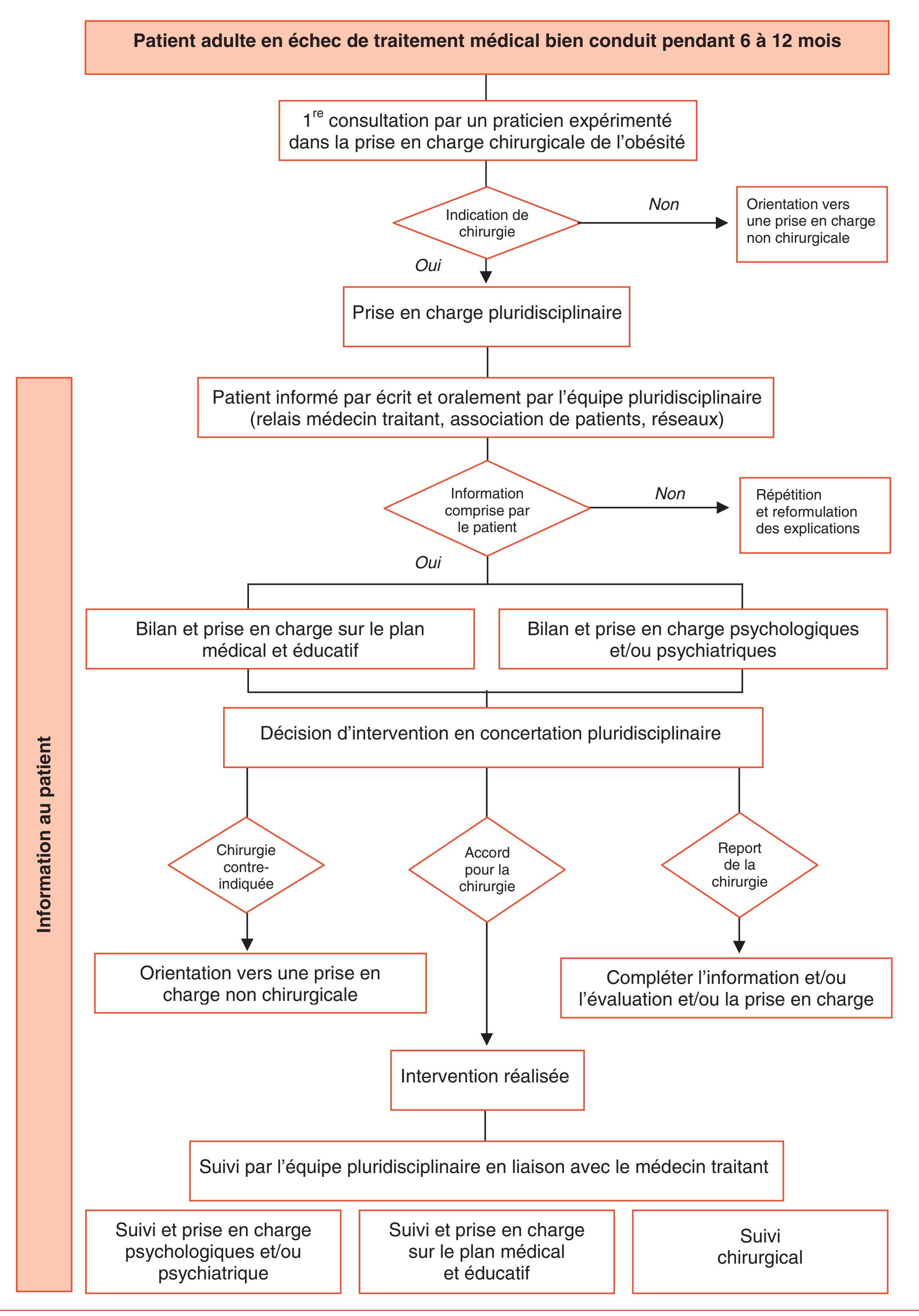


Fig. 267-2. Parcours du patient candidat à la chirurgie bariatrique selon la HAS.

- Alcoolisme et toxicomanies.
- Troubles du comportement alimentaire graves (boulimie) ; les compulsions alimentaires même graves ne constituent pas forcément des contre-indications.
- Volumineuse hernie hiatale par roulement (rendant l'intervention délicate, voire impossible) ; un coefficient de mastication insuffisant constitue en revanche une contre-indication temporaire.

■ Obésités avec une cause curable, contre-indications médicales à l'anesthésie générale et toute pathologie évolutive menaçant à court ou moyen terme le pronostic vital (cancers, autres pathologies chroniques) sont bien sûr des contre-indications.

0 *c) Techniques*

Il en existe deux grands types :

■ les techniques de réduction gastrique, ou gastroplasties (gastroplastie verticale calibrée et anneau de gastroplastie ajustable);

■ les interventions basées sur la malabsorption (*by-pass* gastrique, *switch* duodénal).

Les techniques malabsorptives modulent les signaux régulateurs de la prise alimentaire, notamment les peptides gastro-intestinaux (GLP-1), ce qui explique sans doute les meilleurs résultats sur le poids et sur les paramètres métaboliques.

Le choix de la technique doit prendre en compte :

■ le patient : son comportement alimentaire (par exemple, en cas d'hyperphagie prandiale, on préférera une méthode restrictive; en cas de compulsion et grignotage, on préférera une technique mixte), ses antécédents médico-chirurgicaux, ses comorbidités, son âge, son IMC;

■ les facteurs de risque de morbi-mortalité de la chirurgie (technique en deux temps);

■ l'expérience de l'équipe médico-chirurgicale (capacité et expérience du chirurgien).

Exemples des techniques chirurgicales les plus pratiquées (*fig. 267-3*) :

■ la gastroplastie par anneau ajustable :
  - elle consiste à réduire la capacité gastrique par cerclage de la partie supérieure de l'estomac, ce qui déclenche des réflexes de satiété;
  - ce dispositif est réversible et ajustable et se fait sous cœlioscopie;
  - cette technique exige une grande observance de la part du patient;
  - la perte d'excès de poids est d'environ 45 % à 1 an et de 55 % à 2 ans;

■ la gastrectomie longitudinale :
  - elle consiste à transformer la poche gastrique en un long tube étroit calibré le long de la petite courbure gastrique, à partir de 6 cm du pylore;
  - la perte d'excès de poids est supérieure à 50 % à 1 an, voire supérieure à 60 % à 2 ans;



Fig. 267-3. Schéma des principales techniques chirurgicales de l'obésité.

- le *by-pass* gastrique :
  - il associe une restriction gastrique à une malabsorption par création d'une poche gastrique associée à une dérivation intestinale et bilio-pancréatique par la réalisation d'une anse en « Y » ;
  - les pertes pondérales sont conséquentes, de 62 à 77 % de l'excès de poids à 2 ans.

d) Complications

- La mortalité péri-opératoire est estimée entre 0,1 et 2 %, toutes interventions confondues.
- Les complications immédiates postopératoires ne sont pas spécifiques à la chirurgie bariatrique : hémorragie, complications thromboemboliques, infections intrapéritonéales ou respiratoires.
- Chaque technique a ses complications :
  - l'anneau gastrique entraîne essentiellement des complications tardives : migration intragastrique de l'anneau, dilatation du réservoir, érosion digestive au niveau de l'anneau et intolérance alimentaire invalidante. Les reprises chirurgicales sont fréquentes, atteignant 30 %, et liées au matériel (anneau, boîtier, tubulure) ;
  - la gastrectomie longitudinale a peu de complications, marquées essentiellement par les fistules au niveau de la partie supérieure de l'estomac ;
  - le court-circuit gastrique se complique à long terme principalement d'ulcères anastomotiques, de sténoses anastomotiques et d'occlusions intestinales ;
  - les techniques malabsorptives créent toujours des carences en vitamines et en oligoéléments, qui doivent être supplémentées (fer, vitamine B12 et folates).

e) Suivi postopératoire

Le suivi médical des malades opérés est impératif et à vie.





CONSENSUS

Obésité : prise en charge chirurgicale chez l'adulte (HAS, 2009)

- Le suivi et la prise en charge du patient après l'intervention doivent être assurés la vie durant, l'obésité étant une maladie chronique et en raison du risque de complications tardives (chirurgicales ou nutritionnelles dont certaines peuvent conduire à des atteintes neurologiques graves).
- Fréquence des consultations : au moins 4 fois la première année, 1 ou 2 fois par an après.
- Le suivi médico-chirurgical doit mettre l'accent sur :
  - la prévention et la recherche de carence vitaminique ou nutritionnelle : recherche de signes cliniques (notamment signes neurologiques) et biologiques de dénutrition ou de carence vitaminique, supplémentation systématique après chirurgie malabsorptive (multivitamines, calcium, vitamine D, fer et vitamine B12) ;
  - la recherche de complications ou de dysfonctionnement du montage chirurgical.

VI. PRISE EN CHARGE DE L'OBÉSITÉ DE L'ADULTE

La prise en charge doit être multidisciplinaire, globale, personnalisée et s'inscrire dans la durée (*fig. 267-4*).

Faute de pouvoir guérir, la médecine de l'obésité doit prévenir, soulager et traiter les complications.

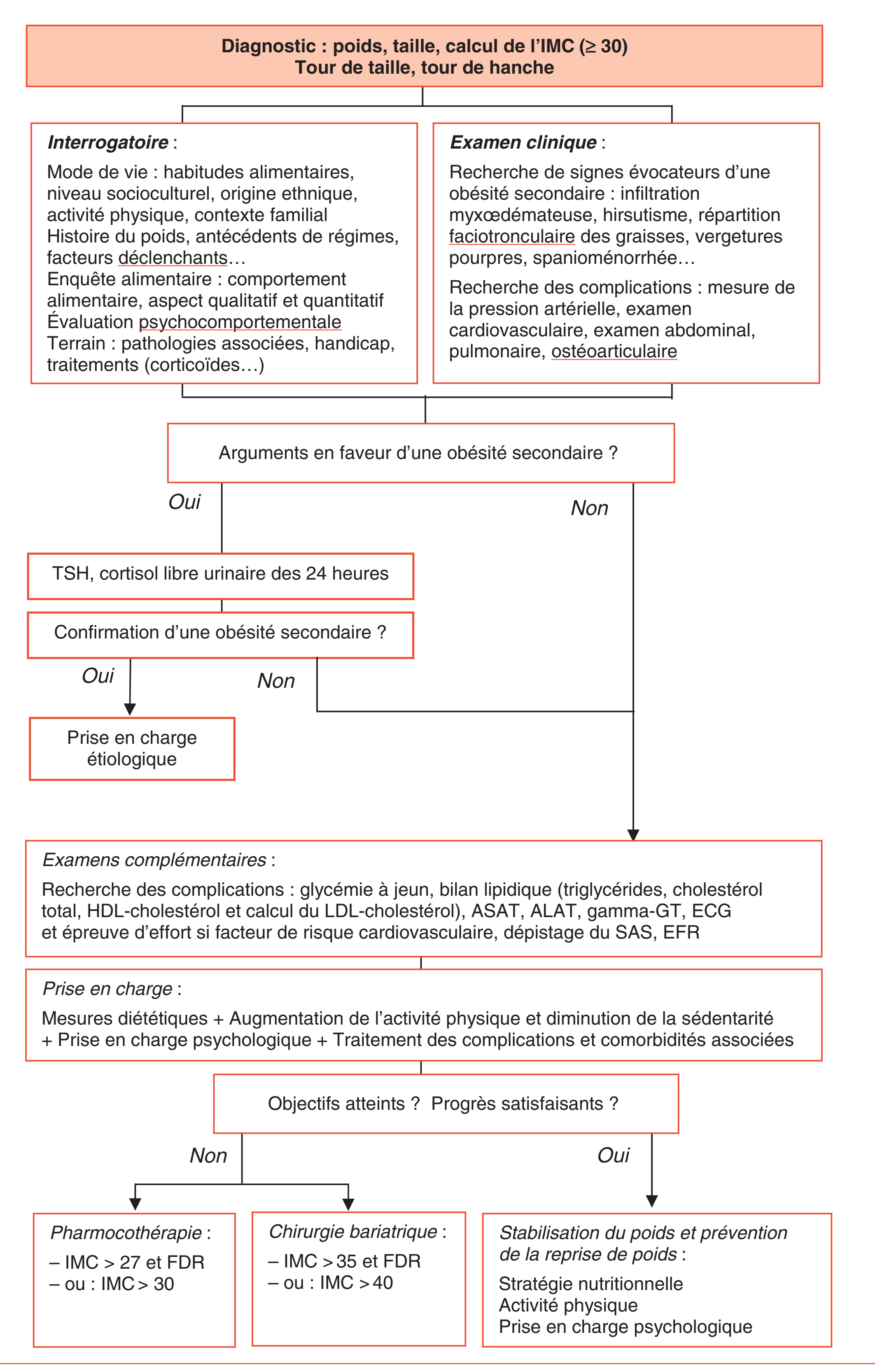


Fig. 267-4. Algorithme de prise en charge de l'adulte obèse.
FDR, facteurs de risque ; SAS, syndrome d'apnées du sommeil.

A. Diagnostic positif

- Calcul de l'IMC après mesure du poids et de la taille : obésité si IMC ≥ 30.
- Mesure du tour de taille et du tour de hanche.

B. Identifier le contexte

1. Anamnèse pondérale

L'anamnèse précise notamment l'âge de début et l'ancienneté, le poids précédant les poussées pondérales, le caractère évolutif du poids actuel, les interventions thérapeutiques antérieures, les circonstances de la prise de poids (choc émotionnel, changement d'environnement familial ou professionnel, sevrage tabagique, arrêt du sport, maladies intercurrentes ou médicaments comme les neuroleptiques, le carbonate de lithium, les antidépresseurs tricycliques, les antagonistes de la sérotonine, les glitazones, l'insuline, les corticothérapies prolongées).

2. Antécédents familiaux

Pour évaluer le rôle des facteurs génétiques, préciser les antécédents cardiovasculaires et de cancer.

3. Évaluation alimentaire et du comportement alimentaire

- Il s'agit d'une étape importante de l'examen d'un obèse.
- Les objectifs sont :
  - rechercher des troubles du comportement alimentaire ;
  - situer le niveau de la consommation extraprandiale ;
  - estimer l'importance des apports énergétiques et la densité énergétique (teneur lipidique, consommations de boissons sucrées et d'alcool) ;
  - connaître la fréquence des prises alimentaires et la structure des principaux repas.
- L'évaluation simplifiée des apports alimentaires peut nécessiter le recours à une diététicienne qui précisera le niveau de l'apport énergétique quotidien (kcal par jour) et la proportion relative des macronutriments.

4. Dépenses énergétiques

Trois aspects sont évalués :

- la dépense énergétique de repos, calculée à l'aide d'équations fonction de l'âge, du sexe, du poids ;
- le niveau d'activité physique dans la vie quotidienne, dans le cadre professionnel ou de loisirs, en précisant les activités antérieures et actuelles. Pour chaque activité sont notées l'intensité, la fréquence et la durée ;
- le niveau de sédentarité, évalué par le temps passé assis ou devant un écran.

5. Contexte

- Contexte psychologique :
  - l'alimentation de compensation est favorisée par certains traits psychopathologiques : l'anxiété, le ressenti du stress, les sentiments d'insatisfaction, l'autodépréciation ;
  - en réduisant l'activité physique, les états dépressifs modérés et la fatigue prédisposent à la prise de poids.
- Environnement, contexte socio-économique.

C. Bilan des répercussions

1. Clinique

Mesure de la pression artérielle, recherche d'arguments en faveur de pathologies cardiovasculaires, respiratoires, articulaires, digestives.

2. Paraclinique

0

- Bilan systématique :
  - glycémie à jeun;
  - bilan lipidique : triglycérides, cholestérol total, HDL-cholestérol et calcul du LDL-cholestérol;
  - acide urique;
  - gamma-GT, ASAT, ALAT;
  - ECG.

- Bilan étiologique en cas de signes évocateurs :
  - TSH;
  - freinage minute à la dexaméthasone sur le cortisol et cortisol libre urinaire des 24 heures.
- Autres :
  - dépistage du syndrome d'apnées du sommeil par polygraphie ventilatoire nocturne;
  - épreuves fonctionnelles respiratoires en cas de dyspnée (40 % à 50 % des cas);
  - épreuve d'effort en cas de facteur de risque cardiovasculaire.

D. Définir les objectifs thérapeutiques

- Objectifs de poids : une perte de 5 % à 10 % du poids maximal est un objectif réaliste et utile en termes de santé; l'objectif majeur est le maintien durable de la perte de poids.
- Objectifs de prise en charge des complications : elle entraîne des bénéfices immédiatement appréciés qui valorisent la prise en charge.
- Objectifs de prise en compte des difficultés psychologiques.

La stratégie thérapeutique est menée au cas par cas.

E. Traitement

0

- Il implique toujours :
  - une prise en charge diététique personnalisée, adaptée à chaque situation et intégrée à une prise en charge globale;
  - des conseils d'activité physique pour lutter contre la sédentarité et fixer des objectifs d'activité physique de routine en prenant en compte les handicaps et en luttant contre l'inhibition vis-à-vis de l'activité en renforçant l'estime de soi et la maîtrise du schéma corporelle pour provoquer intérêt et plaisir (indispensable à la poursuite de l'activité);
  - un accompagnement psychologique avec, si besoin, l'aide de traitements psychotropes, antidépresseurs ou anxiolytiques.

- D'autres thérapeutiques sont possibles, à envisager au cas par cas :
  - approche pharmacologique :
    - en cas d'échec des mesures précédentes chez des patients avec IMC ≥ 30, ou IMC ≥ 28 avec comorbidités ;
    - la durée préconisée par l'AMM est de 2 ans ;
    - un seul traitement possible : les inhibiteurs des lipases intestinales (Xénical®) ;
    - l'arrêt du traitement est toujours suivi d'une reprise de poids si les mesures hygiéno-diététiques n'ont pas été modifiées durablement ;
    - les autres traitements sont dangereux et inutiles ;
  - la chirurgie bariatrique :
  - en cas d'obésité sévère (IMC ≥ 40) ou d'obésité avec IMC ≥ 35 et comorbidités avérées ; avec suivi prolongé d'un an préalable par une équipe spécialisée ; après échec des mesures conventionnelles bien structurées ;
  - le patient doit être informé de la nécessité de modifier durablement son alimentation, de la survenue de complications (vomissements, dilatation du néo-gastre, carence martiale ou vitaminique, dénutrition) et de la possibilité de l'inefficacité (près de 20 % des patients ne perdent pas de poids) ;
  - un suivi médical et nutritionnel au long cours est indispensable.

F. Suivi

0

- Efficacité du traitement : l'obésité étant une pathologie chronique, une surveillance régulière est indispensable afin d'adapter les conseils de mode de vie et de traitements à la situation médicale et générale du patient. Il faut dépister régulièrement les complications de l'obésité et adapter le traitement de ces complications.
- Tolérance du traitement, en recherchant :
  - des complications psycho-comportementales, notamment en cas de régimes comportant une restriction excessive (troubles du comportement alimentaire, survenue d'états dépressif) ou en cas d'alternance de pertes et reprises pondérales (« yo-yo ») ;
  - des carences et une dénutrition en cas de régimes prolongés mal équilibrés (d'autant plus difficile à reconnaître que l'aspect général reste souvent florissant) ;
  - des complications liées à l'usage des médicaments imposant leur arrêt.
- En cas de chirurgie bariatrique : recherche des complications de la chirurgie, notamment des carences en vitamines et oligoéléments en cas de chirurgie malabsorptive et des complications de montage en cas d'anneau ajustable.

Obésité de l'enfant

Dans le monde, un enfant sur 10 est en excès de poids et 30 à 45 millions sont obèses. En France, la prévalence de l'obésité de l'enfant âgé entre 5 et 17 ans est de 16 % en 2000.

I. DIAGNOSTIC

A. Diagnostic positif : courbe de corpulence et IMC

O

- Chez l'enfant, l'obésité ne se définit pas sur le seul IMC :
  – celui-ci doit être interprété en se référant aux courbes d'évolution de la corpulence du carnet de santé;
  – l'obésité est définie pour un IMC au-dessus du 97e percentile sur les courbes d'évolution de la corpulence.

- L'IMC doit être mesuré au moins une fois par an chez tous les enfants ITEM 33.
- Deux grades d'obésité sont définis chez l'enfant (correspondants au surpoids et à l'obésité) *(fig. 267-5)* :
  – l'obésité de grade 1, ou surpoids simple, correspond à un IMC situé au-dessus du 97e percentile (proche de la courbe qui rejoint l'IMC 25 à 18 ans) et en dessous de la courbe qui rejoint l'IMC 30 à 18 ans;
  – l'obésité de grade 2 correspond à un IMC situé au niveau ou au-dessus de la courbe qui rejoint l'IMC 30 à 18 ans. Il existe deux sous-groupes dans l'obésité de grade 2 de l'enfant :
    - l'obésité « non majeure », concernant les IMC situés entre la courbe rejoignant l'IMC 30 à 18 ans et + 4 Zscore (proche de + 3 à + 4 Zscore);
    - l'obésité « majeure » pour les IMC supérieurs à + 4 Zscore.

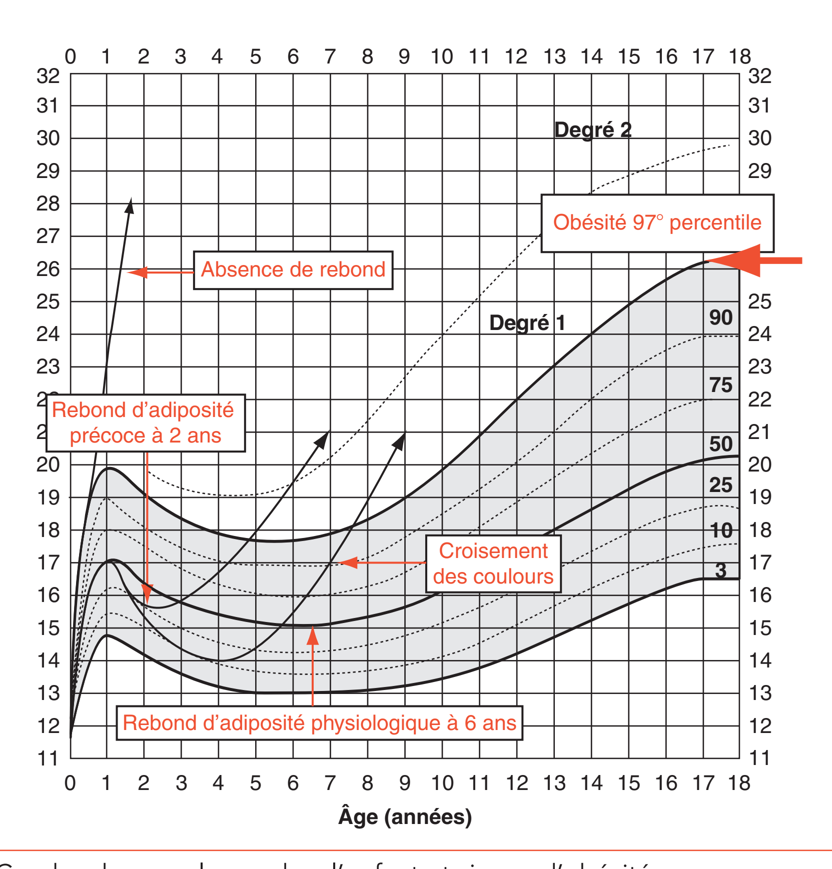


Fig. 267-5. Courbe de corpulence chez l'enfant et signes d'obésité.
D'après Tauber M, Jouret B, Diene G. Obésité de l'enfant et de l'adulte. Partie 1 : Obésité de l'enfant. *Rev. Prat.* 2009; 59 : 1005–12.

■ Dans l'enfance, l'IMC varie physiologiquement avec l'âge et le sexe : physiologiquement, l'IMC augmente pendant la première année de vie, puis diminue jusqu'à l'âge de 6 ans, âge à partir duquel on observe un rebond de corpulence ou rebond d'adiposité (*fig. 267-5*). O

■ La constitution de la courbe d'IMC doit être associée à la réalisation de la courbe de croissance staturale afin de savoir si elle est normale, insuffisante ou excessive.

■ L'analyse des courbes permet de recueillir des données importantes et d'évaluer l'effet des différentes prises en charge :

- le poids et la taille de naissance (recherche d'une macrosomie ou d'une petite taille de naissance, à adapter à l'âge gestationnel) ;
- l'âge du rebond d'adiposité (recherche d'un rebond précoce : remontée de la courbe avant 6 ans) ;
- l'évolution de l'IMC après l'âge d'un an (l'absence de diminution après un an équivaut à une absence de rebond d'adiposité).

B. Recherche de facteurs de risque d'obésité infantile

■ Obésité des parents (IMC du père et de la mère).

■ Antécédents de diabète chez les parents et les grands-parents.

■ Anomalies de la grossesse : prise pondérale excessive, tabagisme, obésité de la mère préexistante, diabète gestationnel ou diabète préexistant.

■ Anomalies du poids et de la taille de naissance : macrosomie ou, au contraire, petit poids et/ou petite taille de naissance.

■ Alimentation lactée (l'allaitement de plus de 6 mois serait protecteur).

■ Prise de poids excessive pendant les 2 premières années de vie.

■ Origine ethnique (aux États-Unis : origine afro-américaine et hispanique ; en France : origine maghrébine ou d'Europe du Sud).

■ Alimentation : suralimentation, alimentation riche en graisses, comportements alimentaires inadaptés.

■ Réduction des dépenses énergétique avec des comportements sédentaires (télévision, jeux vidéos, ordinateurs).

■ Niveau socio-économique : niveau élevé dans les pays pauvres et niveau bas dans les pays développés, vie en milieu rural ITEM 46.

■ Absence d'implication affective et éducative des parents.

C. Diagnostic étiologique

1. Obésité commune

■ Dans la très grande majorité des cas, l'obésité est dite commune, résultant de l'interaction de gènes de susceptibilité avec un environnement à risque (mauvaises habitudes alimentaires, excès de sédentarité et défaut d'activité physique). O

■ Cependant, il s'agit d'un diagnostic d'élimination et il faut toujours rechercher des arguments en faveur d'une cause secondaire d'obésité :

- en étudiant la courbe de croissance qui évoquera une cause endocrinienne ou syndromique en cas de ralentissement ou d'absence d'accélération de la croissance contemporaine de l'installation de l'obésité ;

– en recherchant des signes néonataux, un retard psychomoteur, un retard mental, des signes de troubles sensoriels (vision, audition), d'un syndrome dysmorphique, un retard statural, en faveur d'une obésité syndromique.

2. Obésités syndromiques

Les principaux syndromes associant une obésité sont :

- le syndrome de Prader-Willi (le plus fréquent) :
  - il associe hypotonie musculaire, retard psychomoteur, troubles de l'apprentissage, petite taille et hypogonadisme ;
  - la transmission est autosomique dominante, liée au chromosome 15, avec empreinte génomique ; il existe des cas sporadiques ;
  - la prévalence des complications (orthopédiques, diabète de type 2, hypertension artérielle) est fréquente ;
- le syndrome de Bardet-Moon-Biedl :
  - il associe un retard mental modéré, une rétinite pigmentaire, une polydactylie et un hypogonadisme ;
  - la transmission est autosomique récessive, liée au chromosome 14, avec une notion de triallélisme ;
- la pseudohypoparathyroïdie, ou ostéodystrophie d'Albright :
  - elle associe un faciès rond, une brachymétacarpie et/ou métatarsie, un retard psychomoteur ;
  - la transmission est autosomique dominante avec empreinte génomique ;
- l'X fragile :
  - il associe un retard mental, une grande taille, une macrogénitosomie ;
  - la transmission est liée à l'X.

3. Obésités monogéniques

- Elles impliquent des gènes régulateurs de l'appétit et de la dépense énergétique.
- La mutation du gène du récepteur 4 de la mélanocortine (MC4R) est retrouvée chez environ 5 % des enfants obèses. Les autres mutations sont rarissimes (déficit congénital en leptine ou du récepteur de la leptine).
- Les obésités sont en général très sévères et précoces.

4. Obésités endocriniennes

O Elles se caractérisent par un ralentissement de la vitesse de croissance concomitante de l'installation de l'obésité.

a) Hypothyroïdie ITEM 248

- À évoquer en cas de peau sèche, de constipation, d'une chute des cheveux et/ou d'un goitre.
- À confirmer par le dosage des hormones thyroïdiennes (T4L, TSH).

b) Syndrome de Cushing ITEM 130

- À évoquer en cas d'hypertension artérielle, d'une érythrose faciale, d'un hirsutisme, d'une obésité abdominale, de vergetures pourpres.
- Chez l'enfant, il s'agit le plus souvent d'un cancer des surrénales.
- Le diagnostic est confirmé par l'élévation du cortisol libre urinaire et l'absence de freinage du cortisol lors du test à la dexaméthasone.

c) Déficit en hormone de croissance

- À évoquer en cas d'obésité abdominale et d'une courbe pondérale régulière parallèlement à un ralentissement de la vitesse de croissance.
- Le diagnostic est confirmé par le dosage de l'IGF-1, effondré, et les tests de stimulation de la GH qui sont négatifs.

d) Lésions hypothalamiques ITEM 146

- À évoquer en cas d'association de signes d'hypothyroïdie, de déficit en hormone de croissance, de syndrome tumoral.
- À confirmer par une IRM hypophysaire.
- Par exemple : le craniopharyngiome.

5. Autres causes

- Désordres psychologiques :
  - troubles du comportement alimentaire de type boulimie ITEM 42 ;
  - dépression.
- Traitements médicamenteux :
  - acide valproïque comme antiépileptique ;
  - antidépresseurs et antipsychotiques ;
  - corticothérapie prolongée.
- Antécédent de chimiothérapie, d'irradiation cérébrale.

II. COMPLICATIONS

A. Complications à court et moyen termes

1. Troubles du métabolisme glucidique

- L'hyperinsulinisme concerne plus de 30 % des enfants obèses.
- Le diabète de type 2 reste rare chez l'enfant (0,5 %) et apparaît surtout à la puberté, chez les filles. Il doit être recherché systématiquement chez un enfant obèse âgé de plus de 10 ans avec une histoire familiale de diabète et/ou un signe évoquant une insulinorésistance (acanthosis nigricans, HTA, hyperlipidémie, tour de taille élevé, syndrome des ovaires polykystiques), d'autant plus qu'il s'agit d'un enfant faisant partie d'une population à risque (Afrique du Nord, Polynésie, Antilles, Hispano-Américains) ITEM 233. 0
- Le dépistage doit être précoce, avec le dosage d'une glycémie à jeun et éventuellement HbA1c tous les ans.

2. Complications cardiovasculaires

- L'hypertension artérielle est 3 fois plus fréquente chez les enfants et adolescents qui présentent une obésité ITEM 130.
- D'autres anomalies cardiovasculaires peuvent être rencontrées, à type d'augmentation de l'épaisseur intima-média et de dysfonction endothéliale, réversibles dans certains cas par l'amaigrissement et l'activité physique ITEM 128.

3. Complications psychosociales

- Le désintéressement et la déscolarisaion sont fréquents.
- Les troubles psychologiques à type de dépression, de mauvaise estime de soi, de troubles anxiodépressifs et de troubles du comportement alimentaire sont souvent sous-estimés ITEMS 41,42, 285.
- Ces complications nécessitent une prise en charge dans les centres médicopsycho-pédagogique ou dans des réseaux adaptés.

4. Complications respiratoires

- Elles sont de type dyspnée d'effort ou permanente, asthme, apnées du sommeil et hypoventilation ITEMS 43, 226.
- Elles doivent être recherchées en cas de ronflement, d'endormissements diurnes, de baisse de résultats scolaires par des épreuves fonctionnelles respiratoires et une polysomnographie.

5. Complications orthopédiques

- Par rapport à des enfants de corpulence normale, les enfants obèses ont plus souvent des lombalgies, des genu valgum et/ou un genu recurvatum, des fractures, des pieds plats ITEMS 299, 307.
- L'obésité est un facteur déclenchant de l'épiphysiolyse de hanche.

6. Complications hépatiques

- La stéatose hépatique non alcoolique (NASH) est évoquée devant l'augmentation des enzymes hépatiques et l'existence d'une hyperéchogénicité à l'échographie.
- Dix pour cent des enfants obèses ont une élévation des ALAT ITEM 83.

7. Complications digestives

Elles sont peu fréquentes, à type de reflux gastro-œsophagien.

8. Complications neurologiques

L'hypertension intracrânienne est plus fréquente chez les adolescents obèses.

9. Autres complications

- Altération du profil lipidique ITEM 129.
- Troubles pubertaires : puberté plus précoce chez les filles et retardée chez les garçons, syndrome des ovaires polykystiques ITEMS 26, 38, 296.
- Complications esthétiques : pseudogynécomastie et pseudohypogonadisme chez le garçon, hirsutisme et acné chez la fille, intertrigo, acanthosis nigricans, vergetures ITEM 232.
- Apnée du sommeil et troubles respiratoires nocturnes avec ronflements, hypertrophie amygdalienne et des végétations, somnolence diurne, effets négatifs sur la mémoire et les capacités d'apprentissage.
- Inflammation chronique de bas grade favorisant les lésions vasculaires précoces.

B. Complications à long terme

1. Persistance de l'obésité à l'âge adulte

- La probabilité de persistance de l'obésité à l'âge adulte est forte et dépend de l'âge d'installation de l'obésité : risque de 20 % à 50 % en cas d'obésité avant la puberté, de 50 % à 70 % en cas d'obésité après la puberté.
- Cette obésité expose aux complications de l'obésité de l'adulte.

2. Morbidité et mortalité

- Il semblerait que, même en l'absence de persistance de l'obésité à l'âge adulte, le risque de maladies cardiovasculaires soit augmenté, d'où l'importance de la prévention de l'obésité infantile.
- L'augmentation de la morbidité et de la mortalité est liée à une augmentation des pathologies cardiovasculaires.

3. Conséquences psychosociales

Elles sont surtout nettes chez les femmes adultes qui ont une insertion sociale et professionnelle nettement inférieure à celle des femmes non obèses : elles se marient moins fréquemment, font moins d'études supérieures et ont des revenus plus faibles.

III. PRISE EN CHARGE DE L'OBÉSITÉ DE L'ENFANT

A. Objectifs

- Éliminer ou évoquer une obésité secondaire et prévoir les examens dans ce sens.
- S'il s'agit d'une obésité commune : choisir les examens complémentaires à pratiquer (il n'y a pas de consensus sur ce point).
- Chez l'enfant, l'objectif est de modifier durablement les comportements grâce à une prise en charge familiale multidisciplinaire (généralistes, pédiatres, endocrinologues, médecins du sport, psychiatres). 0
- L'objectif de poids n'est pas de réaliser une performance sur quelques mois à l'aide de mesures restrictives mais de stabiliser l'excès pondéral ou de réaliser une simple réduction de cet excès, sans que l'IMC ne redevienne inférieur au 97e percentile.
- Assurer un suivi à long terme.

B. Évaluation initiale



- L'évaluation initiale doit rechercher :
  - les facteurs de risque, les caractéristiques familiales, les caractéristiques de l'enfant pour élaborer l'attitude thérapeutique ;
  - les arguments en faveur d'une obésité secondaire ;
  - les complications.



CONSENSUS

Prise en charge de l'obésité de l'enfant et de l'adolescent (HAS, 2003)

Objectif de l'évaluation initiale :

- évaluer la demande de l'enfant ou de l'adolescent et de sa famille ;
- apprécier le degré de l'obésité ;
- rechercher des éléments cliniques d'orientation étiologique et/ou traduisant l'existence d'une éventuelle comorbidité ou complication.

- L'interrogatoire précise :
  - l'histoire familiale : obésité, consanguinité, antécédents de facteurs de risque cardiovasculaires et de diabète de type 2 ;
  - l'histoire personnelle : poids de naissance, évolution de la corpulence, début du problème, âge du rebond d'adiposité, retard de développement, antécédents médico-chirurgicaux, origine ethnique ;
  - le contexte socio-économique et scolaire ;
  - le comportement général de l'enfant ;
  - l'alimentation : nombre, lieu, composition des repas, grignotages ;
  - l'activité physique scolaire, extrascolaire, quotidienne et les activités sédentaires (télévision, ordinateur).
- L'examen clinique recherche les éléments pouvant orienter vers une étiologie et des complications :
  - poids, taille, IMC, tour de taille (mesuré à mi-distance du rebord costal inférieur et de la crête iliaque antérieure) ;
  - stade pubertaire ;
  - pression artérielle ;
  - examen cutané et phanères : acanthosis nigricans (cou, plis) qui oriente vers une insulinorésistance, sécheresse cutanée, vergetures, mycoses ;
  - signes dysmorphiques faciaux éventuels, anomalies des extrémités : acromicrie (mains et pieds de petite taille), brachymétacarpie.

O

- Les examens complémentaires ne sont pas systématiques :
  - en cas d'argument en faveur d'une obésité secondaire, un bilan orienté sera réalisé (IGF-1, cortisol libre urinaire, recherche de mutation génétique) ; le bilan thyroïdien (TSH, T4L) est souvent réalisé initialement ;
  - pour rechercher les complications : il n'y a pas de consensus ; en général, le bilan initial comporte glycémie à jeun, cholestérol total, LDL-cholestérol, triglycérides, HDL-cholestérol, bilan hépatique (ASAT, ALAT, gamma-GT), âge osseux ;
  - en fonction des antécédents et de l'existence ou du risque de complications, ce bilan sera élargi (échographie cardiaque, échographie hépatique, holter tensionnel, polysomnographie, examen ORL).

C. Prise en charge thérapeutique

- La prise en charge comprend la notion d'éducation thérapeutique et implique l'entourage et la famille de l'enfant.
- Elle repose sur le médecin traitant, parfois aidé par une diététicienne, une psychologue ou un psychiatre. Dans certains cas, elle peut être plus structurée, dans le cadre d'une organisation en réseau.
- Une hospitalisation de longue durée en centre diététique est parfois justifiée pour permettre à l'enfant une coupure avec sa famille et l'obtention d'une perte pondérale importante devant des complications sévères.
- La prise en charge ne doit pas compromettre la croissance et le développement normal de l'enfant.

1. Prise en charge diététique : rééducation alimentaire ITEM 179

- La rééducation alimentaire débute toujours par une analyse des conduites alimentaires de l'enfant et de sa famille. 0
- Il faut identifier les erreurs diététiques et les troubles du comportement alimentaire pour corriger progressivement les erreurs dépistées, en tenant compte des habitudes familiales, des goûts de l'enfant et du contexte socioculturel.
- Dans tous les cas, aucun aliment ne doit être interdit, les aliments « plaisir » (boissons sucrées, viennoiseries, confiseries, etc.) doivent être consommés en quantités modérées et jamais en dehors des repas.
- La quantité énergétique doit être adaptée à l'âge et au sexe de l'enfant et une alimentation saine, diversifiée et équilibrée doit être adoptée.
- Les régimes drastiques hypocaloriques doivent être évités car ils risquent d'interférer avec la croissance de l'enfant.
- L'eau, les fruits et les légumes doivent être privilégiés ; une diminution de la consommation de boissons sucrées (limonades, sodas) permet également une réduction pondérale.

2. Lutte contre la sédentarité 0

- Réduire le temps consacré aux activités sédentaires (télévision, jeux vidéos) quotidiennes à moins de 2 heures par jour.
- Pour toute la famille : ne pas allumer la télévision pendant les repas ; les enfants ne doivent pas disposer d'un poste de télévision ou d'un ordinateur dans leur chambre.

3. Encouragement de l'activité physique ITEM 111

- La prescription d'activité physique doit être personnalisée. 0
- Tenir compte :
  - du niveau ou degré d'obésité (*fig. 267-6*) ;
  - des aptitudes physiques et niveau de risque, en particulier cardiovasculaire, respiratoire, locomoteur et moteur ;
  - de la pratique antérieure et actuelle d'activités physiques (type et niveau de pratique, mais aussi goûts, envies, possibilités, environnement, motivation…).
- Pour les enfants en surpoids ou obèses, il est recommandé la pratique régulière, 2 à 3 fois par semaine, puis progressivement tous les jours, d'activités physiques, quelles qu'elles soient (toute occasion pour bouger est bonne). Les activités seront choisies en accord avec l'enfant et ses parents.
- Préférer :
  - les activités adaptées, motivantes, ludiques, pratiquées entre amis, en famille ou éventuellement encadrées par des éducateurs ;
  - les activités non traumatisantes, en décharge, comme les jeux de ballon (lancers, passes…), les jeux d'eau et la natation, le cyclisme, ou également la marche et la randonnée, la gymnastique douce.
- En l'absence de contre-indication spécifique peuvent s'ajouter des activités plus sportives comme, par exemple, les sports collectifs, le badminton, le tennis.

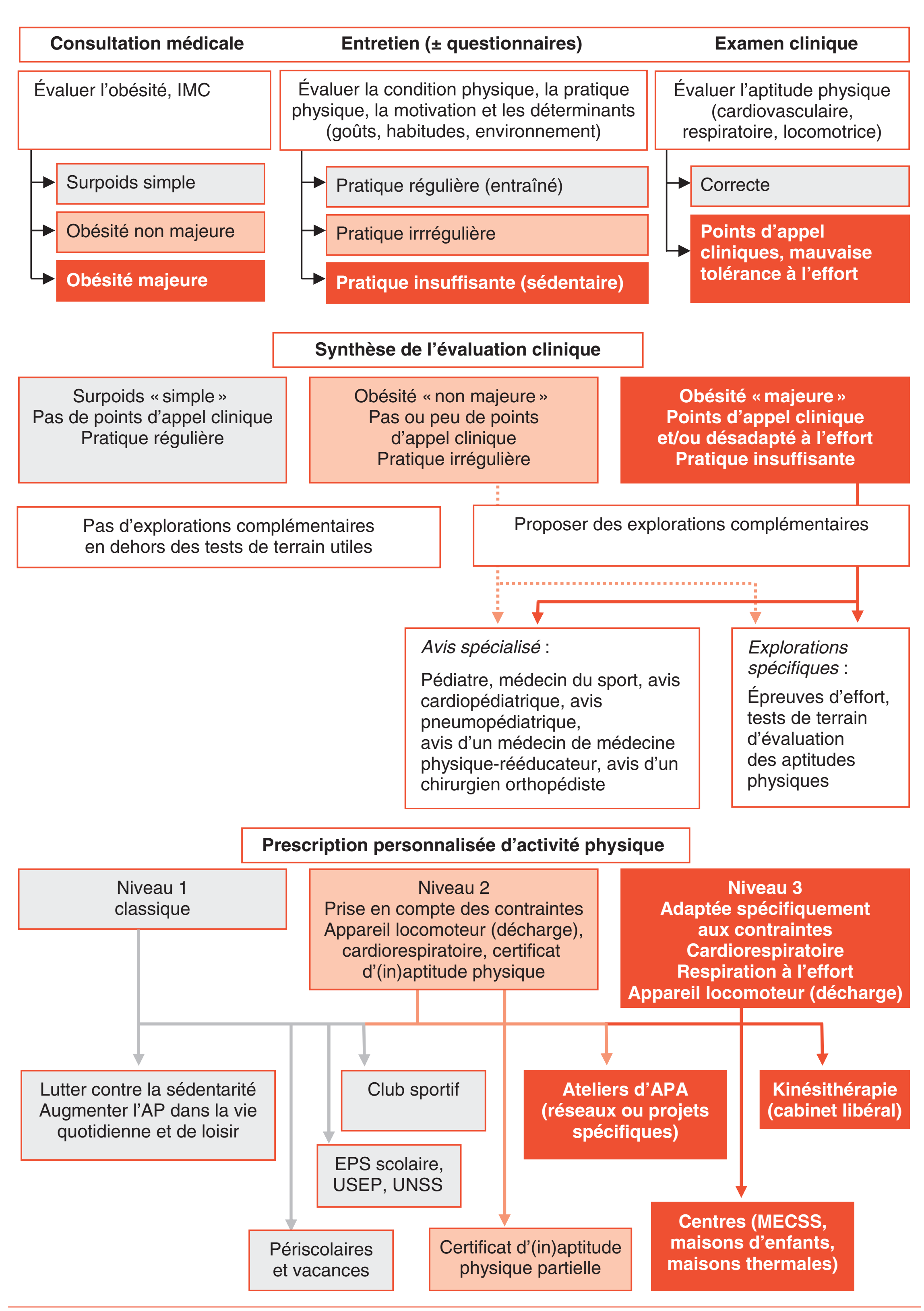


Fig. 267-6. Prescription personnalisée d'activité physique chez l'enfant obèse (PNNS).
Surpoids simple (ou obésité de grade 1) : IMC situé entre le 97e percentile des courbes de référence françaises et la courbe rejoignant l'IMC 30 à 18 ans (proche de + 2 à + 3 Zscore).
Obésité « non majeure » : IMC situé entre la courbe rejoignant l'IMC de 30 à 18 ans et + 4 Zscore (proche de + 3 à + 4 Zscore).
Obésité « majeure » : IMC supérieur à + 4 Zscore (c'est-à-dire au-dessus de la courbe rejoignant l'IMC 35,5 à 18 ans).
D'après le PNNS.

■ La prescription d'activité physique devra être fondée, sur la réadaptation à l'effort et prendra en compte les contraintes cardiorespiratoires, de l'appareil locomoteur (décharge), en fonction des anomalies décelées.

Exemples d'objectifs d'activité physique à proposer en cas d'obésité de l'enfant

■ Lutte contre la sédentarité et augmentation de l'activité physique quotidienne et de loisir :
– lutte contre la sédentarité (diminution du temps d'écran…);
– augmentation de l'activité physique dans la vie quotidienne (déplacements actifs, jeux…);
– augmentation de l'activité physique de loisir (balades en famille, pratique libre…).

■ Augmentation des activités physiques sportives structurées et encadrées avec certificat d'(in) aptitude physique :
– participation à l'EPS scolaire;
– durant le temps périscolaire et les vacances;
– inscription puis participation régulière à une activité physique et sportive dans le cadre d'un club sportif.

■ Recours spécifiques aux enfants obèses :
– ateliers d'activités physiques adaptées, éventuellement dans le cadre de réseaux de prise en charge (Reseau);
– kinésithérapie, psychomotricité;
– centres d'accueil spécialisés (maisons d'enfants, maisons thermales).

4. Prise en charge psychologique

Les difficultés psychologiques relationnelles doivent être évaluées pour mettre en place une psychothérapie adaptée dans le programme thérapeutique.

5. Médicaments et chirurgie

Les traitements médicaux (metformine, caféine + éphédrine, orlistat) et chirurgicaux ne sont actuellement pas recommandés chez l'enfant, ces traitements étant insuffisamment évalués.

D. Suivi



■ La prise en charge d'un enfant obèse doit s'effectuer dans la durée, avec un soutien régulier.

■ Le suivi par le médecin traitant est un point essentiel dans la prise en charge : 
– soutien, encouragement de la famille, réévaluation des objectifs;
– éducation;
– évaluation de la réponse aux mesures entreprises pour contrôler le poids.

CONSENSUS

Prise en charge de l'obésité de l'enfant et de l'adolescent (HAS, 2003)

- Le médecin traitant est l'élément central de la prise en charge.
- L'enfant est vu en consultation tous les mois pendant les 6 premiers mois de la prise en charge, puis selon l'évolution, le rythme des consultations est à adapter
- Un suivi d'au moins 2 ans est recommandé.
- Selon l'âge de l'enfant, le contexte, les difficultés rencontrées dans la prise en charge, le médecin traitant peut s'aider du concours d'autres professionnels de proximité, médicaux et autres (scolaires, psychosociaux); ainsi, une prise en charge multiprofessionnelle est souhaitable.
- Un avis spécialisé est recommandé après échec d'une prise en charge de 6 mois en cas d'obésité commune de degré 2 et/ou en cas de survenue de complications.

E. Prévention

- Le médecin traitant joue un rôle important dans le dépistage précoce de l'obésité chez l'enfant : l'IMC doit être calculé au minimum une fois par an chez tous les enfants.
- L'activité physique recommandée chez l'enfant par le Plan National Nutrition Santé correspond à avoir :
  - 3 fois par semaine minimum, une pratique d'activités physique d'intensité plus élevée pendant au moins 20 minutes par séance, sous forme d'activités physiques individuelles ou de sports collectifs et, pour les adolescents, d'entraînement musculaire avec résistance (musculation);
  - un minimum de 60 minutes par jour d'activités physiques d'intensité modérée ou plus élevée sous forme de sports, de jeux ou d'activités de la vie quotidienne.
- Les actions de prévention visent à modifier les comportements alimentaires, sédentaires et de l'inactivité physique; elles se font en milieu scolaire et familial.
- La prévention implique un dépistage précoce.

Fiche **Dernier tour**

Obésité

Obésité de l'adulte

L'obésité est une maladie chronique qui correspond à un excès de masse grasse ayant des conséquences néfastes sur la santé.

Diagnostic

■ Diagnostic positif :
– par le calcul de l'IMC (indice de masse corporelle) = Poids [kg]/Taille^2 [m] ;
– un IMC ≥ 30 définit l'obésité ; O
– classification :
• poids de référence : 18,5 ≤ IMC < 25 ;
• surpoids : 25 ≤ IMC < 30 ;
• obésité modérée : 30 ≤ IMC < 35 ;
• obésité sévère : 35 ≤ IMC < 40 ;
• obésité morbide ou massive : IMC ≥ 40.

■ Diagnostic topographique :
– par la mesure du rapport tour de taille/tour de hanche : obésité androïde si rapport supérieur à 1 pour les hommes et à 0,8 pour les femmes ;
– le tour de taille évalue l'obésité androïde, avec un risque cardiovasculaire augmenté pour un tour de taille > 88 cm chez les femmes et > 102 cm chez les hommes. O

■ Diagnostic évolutif : par la reconstitution de l'histoire pondérale (obésité acquise ou constitutionnelle).

■ Diagnostic étiologique (obésités secondaires) :
– hypothyroïdie ;
– hypercorticisme ;
– pathologies hypothalamiques ;
– syndrome des ovaires polykystiques ;
– affections génétiques syndromiques associant une obésité constitutionnelle à des troubles dysmorphiques et d'autres atteintes (rares).

Épidémiologie

■ Fléau mondial : plus de 400 millions d'adultes obèses, une prévalence en augmentation dans tous les pays et un développement de l'obésité de plus en plus jeune.

■ En 2009, plus de 14 % de la population française adulte est obèse et plus de 1 % d'adultes présentent une obésité morbide.

■ La prévalence varie :
– avec l'âge (augmentation jusque 65 ans) ;
– avec le sexe (prévalence plus élevée chez les femmes) ;
– avec la localisation géographique (gradient sud-nord et est-ouest) ;
– avec le niveau socio-économique (relation inverse entre la prévalence et les revenus).

Physiopathologie

■ Pathologie multifactorielle.

■ Deux phases dans l'évolution de cette maladie chronique :
– phase de constitution, ou dynamique ascendante : témoin d'un bilan énergétique positif (excès d'apport et/ou diminution des dépenses) ;
– phase d'entretien, ou statique : témoin d'un nouvel équilibre énergétique.

■ Facteurs impliqués dans la physiopathologie :
– facteurs génétiques : la majorité des obésités résulte d'une prédisposition (gènes de susceptibilité) donc d'une hérédité polygénique. Dans de rares cas, l'obésité est monogénique ;
– facteurs environnementaux et comportementaux favorisant un bilan d'énergie positif : activité physique insuffisante et/ou excès d'apport énergétique ;
– facteurs biologiques de la régulation de la prise alimentaire : hypothalamus, signaux hormonaux (leptine, insuline), peptides gastro-intestinaux (GLP-1).

Fiche Dernier tour

Complications 0
Voir *tableau 267-II.*

Tableau 267-II. Complications de l'obésité de l'adulte

Cardiovasculaires	Insuffisance coronaire Hypertension artérielle Accidents vasculaires cérébraux Maladie thromboembolique Insuffisance cardiaque Altération de l'hémostase
Respiratoires	Syndrome d'apnées du sommeil Hypoventilation alvéolaire Insuffisance respiratoire restrictive Hypertension artérielle pulmonaire Asthme
Ostéoarticulaires	Gonarthrose, lombalgies, troubles de la statique
Digestives	Lithiase biliaire Stéatose hépatique (NASH) Reflux gastro-œsophagien
Cancers : chez l'homme	Prostate Colorectal Voies biliaires
Cancers : chez la femme	Endomètre Voies biliaires Col utérin Ovaires Seins Colorectal
Métaboliques	Insulinorésistance, diabète de type 2 Dyslipidémie Hyperuricémie, goutte
Endocriniennes	Infertilité Dysovulation Hypogonadisme
Rénales	Protéinurie Glomérulosclérose
Autres	Hypersudation Mycoses des plis Lymphœdème, œdèmes des membres Hypertension intracrânienne Complications opératoires et anesthésiques Complications obstétricales Complications psychosociales

Principes thérapeutiques

- Objectifs :
  - objectif pondéral : 0
    - empêcher l'évolution de l'obésité ;
    - réduire le poids d'environ 5 % à 15 % afin de limiter la fréquence et les répercussions des comorbidités, d'améliorer la qualité de vie ;
    - maintenir à long terme la perte pondérale, sans induire de carences ou de trouble du comportement alimentaire.

Fiche Dernier tour

– prise en charge des complications associées;
– prise en charge des difficultés psychologiques.

Pas de poids idéal mais un objectif à long terme.

■ Moyens :

– d'abord et toujours d'ordre hygiéno-diététique : 0
  • en préférant les régimes structurés équilibrés et peu restrictifs et en insistant sur la prescription d'une activité physique dans la vie quotidienne et en luttant contre la sédentarité;
  • les conseils diététiques doivent insister en priorité sur le rythme alimentaire et la densité calorique de l'alimentation (aliments riches en lipides, boissons sucrées, alcool);
  • les régimes à bas niveau calorique ne doivent être prescrits que sur des courtes durées, du fait du risque de carences et du risque de reprise pondérale à l'arrêt;
  • les régimes à très bas niveau calorique sont réservés à des équipes spécialisées, sous contrôle médical;
  • en cas de facteurs de risque cardiovasculaire, il faut dépister une pathologie coronarienne avant le début de l'activité physique; 0
– l'accompagnement psychologique, éventuellement soutenu par des médicaments psychotropes ou antidépresseurs ou anxiolytiques, est souvent souhaitable; 0
– l'approche pharmacologique :
  • elle se limite à la prescription d'orlistat, inhibiteur des lipases digestives (Xénical®);
  • la prescription est réglementée (IMC ≥ 28 avec comorbidités ou IMC ≥ 30) et ne peut s'envisager sans une prise en charge globale; 0
  • l'effet secondaire principal est lié au mode d'action du traitement : la stéatorrhée;
  • ces médicaments sont également en vente libre, à plus faibles posologies.
– le recours à la chirurgie :
  • elle est à réserver à l'obésité massive ou compliquée (IMC ≥ 40 ou IMC ≥ 35 avec comorbidités), après échec d'une prise en charge médicale spécialisée d'au moins 1 an; 0
  • les patients sont sélectionnés sur des critères bien définis et la prise en charge doit se faire par des équipes spécialisées et multidisciplinaires;
  • il existe 2 types de chirurgie : restrictive (gastroplastie) ou mixte (restrictive + malabsorptive) (*tableau 267-III*).

Prise en charge d'un adulte obèse

Voir *fig. 267-4*.

Tableau 267-III. Chirurgie bariatrique

Gastroplastie	Court-circuit gastrique
Restriction gastrique pure	Restriction gastrique et malabsorption avec effet hormonal propre
Respect de l'intégrité digestive, réversibilité aisée si nécessaire, chirurgie aisée sous cœlioscopie	Court-circuit digestif haut, réversibilité imparfaite, chirurgie plus longue
Perte pondérale plus limitée Risque de reprise pondérale, effets proportionnels à l'amaigrissement	Perte pondérale plus importante avec effets métaboliques additionnels Moindre risque de reprise pondérale
Troubles digestifs hauts Pas de carences habituelles	Moins de contraintes alimentaires Rarement, troubles digestifs bas Carences alimentaires fréquentes

Fiche Dernier tour

Obésité de l'enfant

Définition

La définition de l'obésité de l'enfant est statistique : elle est définie par un IMC au-dessus du 97e percentile sur les courbes d'évolution de la corpulence. 0

Épidémiologie

L'obésité touche actuellement environ 16 % des enfants en France.

Étiologie

- Il est inutile de rechercher une cause endocrinienne (hypercorticisme, hypothyroïdie, déficit en hormone de croissance) s'il n'existe pas d'infléchissement de la courbe staturale : dans la grande majorité des cas, il s'agit d'une obésité commune, résultant de l'interaction de gènes de susceptibilité avec un environnement à risque.
- Les obésités endocriniennes sont à évoquer en cas de ralentissement de la vitesse de croissance : hypercorticisme, hypothyroïdie, déficit en hormone de croissance.
- Les obésités syndromiques sont évoquées en cas de signes néonataux, d'un retard psychomoteur, d'un retard mental, de troubles sensoriels (vision, audition), d'un syndrome dysmorphique et d'un retard statural. Les principaux syndromes associant une obésité sont le syndrome de Prader-Willi, la pseudohypoparathyroïdie, le syndrome de Bardet-Biedl et l'X fragile.
- Les obésités monogéniques, rarissimes, sauf la mutation du gène du récepteur 4 de la mélanocortine (MC4R), sont retrouvées chez 5 % à 6 % des enfants obèses : mutation du gène de la leptine ou de son récepteur, mutation du gène de la pro-opiomélanocortine (POMC), de la proconvertase 1 (PC1). Ce sont des gènes impliqués dans la régulation de l'appétit et du métabolisme énergétique. Les obésités sont alors sévères et précoces.
- Autres causes : iatrogènes (antiépileptique, antidépresseurs, antipsychotiques, corticothérapie prolongée), antécédents de chimiothérapie, d'irradiation cérébrale.

Facteurs associés au risque d'obésité chez l'enfant 0

- Existence d'une obésité parentale.
- Poids à la naissance.
- Rebond d'adiposité précoce.
- Déplacement rapide vers le haut de l'IMC sur les courbes de corpulence.
- Facteurs environnementaux et socioculturels, contexte familial et psychologique.
- Pas d'allaitement maternel (controversé).

Complications de l'obésité infantile

- Les complications graves sont rares chez l'enfant.
- Les complications chez l'enfant sont à court, moyen et long termes.
- Aucun examen complémentaire (glycémie, bilan lipidique) ne doit être prescrit à titre systématique. 0
- Les complications possibles sont :
  - métaboliques : insulinorésistance, intolérance au glucose, diabète, dyslipidémie, hypertension artérielle;
  - orthopédiques (genu valgum, maladie d'Osgood-Schlatter, épiphysiolyse de la tête fémorale);
  - respiratoires (asthme, apnée du sommeil);
  - endocriniennes (puberté avancée, troubles des règles, syndrome des ovaires polykystiques chez les filles; pseudohypogénitalisme, puberté normale ou retardé chez les garçons);
  - digestives (lithiase biliaire et stéatose hépatique);
  - cutanées (vergetures, hypersudation);
  - hypertension intracrânienne;
  - psychologiques.

Fiche Dernier tour

Prise en charge

■ Objectifs :

– modifier durablement les comportements en incluant les conseils diététiques, d'activités physiques et la prise en charge psychologique ;

– prise en charge aussi précoce que possible, familiale et multidisciplinaire ;

– l'objectif est avant tout la stabilisation voire la réduction de l'excès pondéral ; **O**

– il faut éviter tout interdit. **O**

■ Moyens :

– la rééducation alimentaire : **O**

• les régimes restrictifs ne doivent pas être prescrits chez l'enfant, car ils sont rapidement contre-productifs ;

• l'objectif est une alimentation équilibrée et diversifiée, où aucun aliment, aucun type de boisson ne doivent être interdits ou diabolisés ;

– l'activité physique doit être encouragée dans la vie quotidienne, tandis qu'il faut lutter contre la sédentarité ;

– le soutien psychologique permanent sous forme d'encouragements et de motivation est indispensable ;

– le suivi est un point essentiel dans la prise en charge pour assurer soutien et encouragement de la famille, pour réévaluer les objectifs, pour renforcer l'éducation, pour évaluer la réponse aux mesures entreprises, pour contrôler le poids ;

– la chirurgie bariatrique chez l'adolescent n'a pas d'indication actuellement en France et en Europe ; seuls certains patients « exceptionnels » sont opérés.

Prévention

■ Elle nécessite la connaissance des facteurs de risque, la construction systématique et l'analyse de la courbe d'IMC pour un dépistage précoce des enfants obèses ou à risque d'obésité. **O**

■ Elle repose sur les modifications des comportements alimentaires, sédentaires et d'inactivité physique.

This page intentionally left blank

ANNEXE

Principaux tests exploratoires en endocrinologie

EXPLORATION DE LA FONCTION CORTICOTROPE

Test	Intérêt	Déroulement	Résultats	Contre-indications
Test au Synacthène immédiat® sur le cortisol	Diagnostic d'une insuffisance corticotrope ou surrénale	– Dosage du cortisol et de l'ACTH sanguins de base à 8 h le matin – Dosage du cortisol 1 heure après injection IV d'une ampoule de 250 μg de Synacthène® (ACTH 1-24 de synthèse)	Pathologique si cortisol < 4 μg/dl (40 ng/ml) de base ou < 20 μg/dl (200 ng/ml) 1 heure après injection de Synacthène®	–
Test à la métopirone (Métopirone®)	Diagnostic d'une insuffisance corticotrope	– Dosage du cortisol, de l'ACTH et du composé S de base et 24 heures après la prise de métopirone (prise de 8 gélules de Métopirone® à minuit ou prise de 3 gélules toutes les 4 heures pendant 24 heures)	Pathologique si le composé S < 10 μg/dl (200 nmol/l) après la prise de métopirone [Cortisol < 5 μg/dl → Prise correcte de métopirone]	Absolue : grossesse, allaitement
Hypoglycémie insulinique sur le cortisol	Diagnostic d'une insuffisance corticotrope	– En milieu hospitalier, sous surveillance médicale – Dosage du cortisol et de l'ACTH sanguins de base à 8 h le matin – Injection d'insuline (0,1 U/kg) – Surveillance de la glycémie capillaire, dosage de la glycémie et de la cortisolémie	Pathologique si cortisol < 20 μg/dl (200 ng/ml) malgré une hypoglycémie < 0,4 g/l	Absolue : épilepsie, insuffisance coronarienne
Test à la CRH	Diagnostic d'une insuffisance corticotrope	– En milieu hospitalier, sous surveillance médicale – Dosage du cortisol et de l'ACTH sanguins de base à 8 h le matin – Injection IV d'une ampoule de CRH – Dosage du cortisol et de l'ACTH à intervalles réguliers (toutes les 15 min) dans l'heure ou les 2 heures suivant l'injection de CRH	Pathologique si cortisol < 20 μg/dl (200 ng/ml) pendant tout le test	Absolue : insuffisance coronarienne, grossesse
Freinage minute	Diagnostic d'un hyper-cortisolisme	– Prise de deux comprimés de dexaméthasone (Dectancyl®) à 0,5 mg à minuit – Dosage du cortisol à 8 h le matin suivant la prise de dexaméthasone	Pathologique si cortisol > 2 ng/ml [1,8 ng/ml pour certains]	–

EXPLORATION DE LA FONCTION SOMATOTROPE

Test	Intérêt	Déroulement	Résultats	Contre-indications
Hyperglycémie provoquée orale (HPO) sur la GH	Diagnostic d'une acromégalie	– Dosage de la GH de base – Prise de 50 g de glucose à jeun – Dosage de la GH et de la glycémie veineuse toutes les 15 min pendant 1 heure	Pathologique si la GH reste supérieure à 3 mUI/l (quelle que soit la valeur de la glycémie)	Relative : diabète déséquilibré
Hypoglycémie insulinique sur la GH	Diagnostic d'une insuffisance somatotrope	– En milieu hospitalier, sous surveillance médicale – Dosage de la GH de base – Injection d'insuline (0,1 U/kg) – Surveillance de la glycémie capillaire, dosage de la glycémie et de la GH	– Déficit complet si GH < 5 ng/ml (15 UI/l) avec une glycémie < 0,4 g/l – Déficit partiel si GH < 10 ng/ml (30 UI/l) avec une glycémie < 0,4 g/l	Absolue : épilepsie, insuffisance coronarienne

AUTRE TEST

Test	Intérêt	Déroulement	Résultats	Contre-indications
Test au Synacthène® sur la 17-hydroxy-progestérone	Diagnostic d'un bloc en 21-hydro-xylase	– Dosage de la 17-hydroxy-progestérone de base – Injection IV d'une ampoule de 250 µg de Synacthène® – Dosage de la 17 hydroxy-progestérone 1 heure après injection de – Synacthène®	Pathologique si 17-hydroxy-progestérone > 5 ng/ml de base ou > 10 ng/ml 1 heure après injection de Synacthène®	–
Test au Synacthène® sur le 21-désoxycortisol	Dépistage des porteurs hétérozygotes d'une mutation du gène *CYP21*	– Dosage du 21-désoxycortisol de base – Injection IV d'une ampoule de 250 µg de Synacthène® – Dosage du 21 désoxycortisol 1 heure après injection de Synacthène®	Pathologique si 21-désoxycortisol > 0,5 ng/ml 1 heure après injection de Synacthène®	–

Abréviations autorisées aux ECN*

ACE antigène carcino-embryonnaire
ACTH *adrenocorticotropic hormone* (corticotrophine, hormone corticotrope hypophysaire)
ADH *antidiuretic hormone* (hormone antidiurétique, vasopressine)
ADN acide désoxyribonucléique
AINS anti-inflammatoire non stéroïdien
ALAT alanine aminotransférase (TGP)
ALD affection de longue durée
AMM autorisation de mise sur le marché
AMP adénosine monophosphate
AMPc AMP cyclique
ANCA *antineutrophyloc cytoplasmic antibody* (anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires)
APGAR *american pediatric groos assessment record*
APUD *amine precursor uptake and decarboxylation* (groupe de cellules captant et décarboxylant des précurseurs d'amines)
ARN acide ribonucléique
ARNm ARN messager
ASA classification du risque opératoire de l'*American Society of Anesthesiologist*
ASAT aspartate aminotransférase (TGO)
ASLO anti-streptolysine O
ATP adénosine triphosphate
AVC accident vasculaire cérébral
aVf, aVL, aVr dérivations électrographiques unipolaires
AVK antivitamine K
BCG bacille de Calmette et Guérin
BK bacille de Koch
BPCO bronchopneumopathie chronique obstructive
CCMH concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine
CEC circulation extracorporelle
CGMH concentration globulaire moyenne en hémoglobine
CIVD coagulation intravasculaire disséminée
CK créatine kinase
CMV cytomégalovirus
CO monoxyde de carbone
CO_2 dioxyde de carbone
CPK créatine phosphokinase
CPK-BB créatine phosphokinase isoenzyme BB
CPK-MB créatine phosphokinase isoenzyme MB
CPK-MM créatine phosphokinase isoenzyme MM
CRH *corticotropin releasing hormone* (hormone de libération de l'hormone corticotrope)
CRP *C-reactive protein* (protéine C-réactive)
DCI dénomination commune internationale

* Liste revue par le Conseil Scientifique de Médecine du CNCI le 16 décembre 2004.

DHEA	déhydroépiandrostérone
DOPA	dihydroxyphénylalanine
EBNA	*Epstein-Barr nuclear antigen*
EBV	*Epstein-Barr virus*
ECBU	examen cytobactériologique des urines
ECG	électrocardiogramme
ECHO virus	*enteric cytopathogenic human orphan virus*
EEG	électroencéphalogramme
EFR	épreuve fonctionnelle respiratoire
ELISA	*enzyme-linked immunosorbent assay*
EMG	électromyographie
FiO_2	fraction inspirée d'oxygène
FSH	*follicle stimulating hormone* (hormone folliculostimulante)
gamma-GT	gamma-glutamyl transférase
GB	globule blanc
GH	*growth hormone* (hormone somatotrope, hormone de croissance)
GH-RH	*GH-releasing hormone* (hormone activatrice de l'hormone de croissance)
GR	globule rouge
GVH	*graft versus host* (réaction du greffon contre l'hôte)
Hb	hémoglobine
HbA1c	hémoglobine glyquée
HbO_2	oxyhémoglobine
HBPM	héparine de bas poids moléculaire
HCG	*human chorionic gonadotrophin* (gonadotrophine chorionique)
HDL	*high density lipoproteins* (lipoprotéines de haute densité)
HELLP	*hemolysis + elevated liver enzymes + low platelets*
HLA	*human leucocyte antigen* (antigène d'histocompatibilité)
HPV	*human papillomavirus*
HTLV	*human T cell leukemia/lymphoma virus* (virus humain T lymphotropique)
IDR	intradermoréaction
IEC	inhibiteur de l'enzyme de conversion
Ig	immunoglobulines
IGF	*insulin-like growth factor* (somatomédine)
IMAO	inhibiteur de la monoamine oxydase
INR	*international normalized ratio*
IRM	imagerie par résonance magnétique
IST	infection sexuellement transmissible
ITT	incapacité temporaire totale
IV	intraveineuse
LCS	liquide cérébrospinal
LDH	lactate déshydrogénase
LDL	*low density lipoprotein* (lipoprotéine de faible densité)
LH	*luteinizing hormone* (hormone lutéinisante)
LHRH	*luteinizing hormone releasing hormone* (gonadolibérine)
MALT	*mucosa-associated lymphoid tissue* (tissu lymphoïde associé aux muqueuses)
MNI	mononucléose infectieuse
NFS	numération-formule sanguine
NK	*natural killer* (lymphocyte)
OAP	œdème aigu du poumon
OMS	Organisation mondiale de la Santé
ORL	oto-rhino-laryngologie
PAN	périartérite noueuse
PaO_2	pression artérielle partielle en oxygène
$PaCO_2$	pression artérielle partielle en dioxyde de carbone
PCR	*polymerase chain reaction*

PDF produits de dégradation de la fibrine
PDGF *platelet-derived growth factor* (facteur de croissance des plaquettes)
PMI protection maternelle et infantile
PNB polynucléaires basophiles
PNE polynucléaires éosinophiles
PNN polynucléaires neutrophiles
PSA *prostatic specific antigen*
QI quotient intellectuel
QRS complexe QRS
QSP quantité suffisante pour
QT segment QT
RAST *radio allergo sorbent test* (dosage radio-immunologique des IgE spécifiques d'un allergène)
Rh rhésus
RMN résonance magnétique nucléaire
Sida syndrome d'immunodéficience acquise
SRAS syndrome respiratoire aigu sévère
T3 triiodothyronine
T4 thyroxine, tétraiodothyronine
TCA temps de céphaline activée
TCK temps de céphaline kaolin
TCMH teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine
TDM tomodensitométrie
TEP tomographie par émission de positons
TGMH teneur globulaire moyenne en hémoglobine
TGO transaminase glutamo-oxaloacétique
TGP transaminase glutamo-pyruvique
TNM classification *tumor nodes metastasis* (tumeur primitive, adénopathies régionales, métastases)
TP taux de prothrombine
TPHA *treponema pallidum haemagglutination assay*
TRH *thyrotropin releasing hormone* (protiréline)
TSH *thyroid stimulating hormone* (thyréostimuline)
UI unité internationale
UIV urographie intraveineuse
VDRL *veneral disease research laboratory* (réaction d'agglutination syphilitique)
VEMS volume expiratoire maximum par seconde
VGM volume globulaire moyen
VIH virus de l'immunodéficience humaine (HIV, virus du sida)
VLDL *very low density lipoproteins* (lipoprotéines de très faible densité)
VS vitesse de sédimentation

This page intentionally left blank

Index

B

C

D

E

F

G

H

O

P

This page intentionally left blank

470179 – (I) – (3) – OSB 80 - PMS 1788 – SPI

Elsevier Masson S.A.S - 62, rue Camille-Desmoulins, 92442 Issy-les-Moulineaux Cedex
Dépôt Légal : octobre 2010

Imprimé en Italie par LegoPrint S.p.A